

# UČINAK INTRAVENSKE PRIMJENE LIDOKAINA I KETAMINA NA SERUMSKE RAZINE REAKTANATA AKUTNOG UPALNOG ODGOVORA I ANALGEZIJU U KIRURGIJI KOLOREKTALNOG KARCINOMA

---

ostović, helena

Doctoral thesis / Disertacija

2025

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:671489>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Helena Ostović**

**UČINAK INTRAVENSKE PRIMJENE LIDOKAINA I KETAMINA NA SERUMSKE  
RAZINE REAKTANATA AKUTNOG UPALNOG ODGOVORA I ANALGEZIJU U  
KIRURGIJI KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

**Doktorska disertacija**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Helena Ostović**

**UČINAK INTRAVENSKE PRIMJENE LIDOKAINA I KETAMINA NA SERUMSKE  
RAZINE REAKTANATA AKUTNOG UPALNOG ODGOVORA I ANALGEZIJU U  
KIRURGIJI KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

**Doktorska disertacija**

**Osijek, 2024.**

Mentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Jasminka Peršec, dr. med.

Rad ima 91 stranicu.

## **PREDGOVOR RADU**

Disertacija je izrađena na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Zavodu za abdominalnu kirurgiju i Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu.

Želim zahvaliti svojoj mentorici izv. prof. prim. dr. sc. Jasminki Peršec, dr. med., na ukazanom povjerenju i profesionalnoj podršci u provođenju istraživanja te potpori prilikom izrade disertacije.

Zahvaljujem svim liječnicima i djelatnicima Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Zavoda za abdominalnu kirurgiju i Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Dubrava koji su na bilo koji način sudjelovali u provedbi istraživanja.

Veliko hvala Brankici Šimac, mag., spec. med. biokemije i laboratorijske medicine, na iskazanoj stručnosti i dostupnosti te obradi uzoraka.

Također zahvaljujem i Andrei Rašić, mag. math., na stručnoj pomoći u statističkom dijelu koja je uvelike pridonijela ostvarenju ovoga rada.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj majci Marijani, na motivaciji i ohrabrenju svaki put kada je postalo teško te na beskrajnoj podršci tijekom života i edukacije. Njoj posvećujem ovaj rad.

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	III
POPIS TABLICA.....	VI
1. UVOD.....	1
1.1. Imunosni sustav.....	1
1.1.1. Prirodna (nespecifična) imunost.....	1
1.1.2. Stečena (specifična) imunost.....	3
1.1.3. Citokini i citokinska mreža.....	5
1.2. Kirurški stresni odgovor.....	6
1.2.1. Neuroendokrine promjene.....	7
1.2.2. Imunosno-upalne promjene.....	8
1.2.3. Odgovor akutne faze.....	10
1.3. Kirurgija kolorektalnog karcinoma.....	11
1.3.1. Imunosne promjene i uloga crijevnog mikrobioma u kolorektalnom karcinomu.....	13
1.3.2. Osobitosti kirurškog liječenja.....	14
1.3.3. Značaj leukocita, C-reaktivnog proteina, interleukina 6 i interleukina 8....	16
1.4. Lidokain.....	19
1.4.1. Uvodne napomene i povijesni pregled.....	19
1.4.2. Farmakologija i osobitosti primjene.....	19
1.4.3. Klinička svojstva i rezultati dosadašnjih istraživanja.....	20
1.5. Ketamin.....	22
1.5.1. Uvodne napomene i povijesni pregled.....	22
1.5.2. Farmakologija i osobitosti primjene.....	23
1.5.3. Klinička svojstva i rezultati dosadašnjih istraživanja.....	23
2. HIPOTEZA.....	26
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	27
4. ISPITANICI I METODE.....	28
4.1. Ustroj studije.....	28
4.2. Ispitanici.....	30

4.3. Metode.....	32
4.3.1. Kirurški zahvat.....	32
4.3.2. Anesteziološki protokol.....	32
4.3.3. Laboratorijska mjerenja.....	34
4.3.4. Praćenje utjecaja na kontrolu bola i potrošnju analgetika.....	35
4.3.5. Praćenje oporavka bolesnika.....	36
4.3.6. Statističke metode.....	37
5. REZULTATI.....	40
5.1. Osnovna obilježja ispitanika.....	41
5.2. Učinci lidokaina, ketamina i njihove kombinacije na upalne markere.....	43
5.3. Učinci lidokaina, ketamina i njihove kombinacije na kontrolu bola i potrošnju analgetika.....	47
5.4. Učinci lidokaina, ketamina i njihove kombinacije na poslijeoperacijski oporavak.....	49
6. RASPRAVA.....	54
7. ZAKLJUČAK.....	66
8. SAŽETAK.....	67
9. SUMMARY.....	69
10. LITERATURA.....	71
11. ŽIVOTOPIS.....	89

## POPIS KRATICA

ALT	alanin aminotransferaza
AP-1	transkripcijski čimbenik aktivator proteina 1, engl. <i>activator protein 1</i>
APC	antigen-prezentirajuća stanica, engl. <i>antigen presenting cell</i>
AR(1)	autoregresijska korelacijska struktura prvog reda
ASA	Američko udruženje anesteziologa, engl. <i>American Society of Anesthesiologists</i>
ASD	apsolutna standardizirana razlika, engl. <i>absolute standardized difference</i>
AST	aspartat aminotransferaza
BCR	antigenski receptor limfocita B, engl. <i>B cell receptor</i>
BIS	vrijednosti bispektralnog indeksa, engl. <i>bispectral index</i>
CAFs	fibroblasti pridruženi karcinomu, engl. <i>cancer-associated fibroblasts</i>
CD	površinski membranski biljezi za razlikovanje leukocita, engl. <i>cluster of differentiation</i>
CI	interval pouzdanosti, engl. <i>confidence interval</i>
CRP	C- reaktivni protein
CSC	tumorska matična stanica, engl. <i>cancer stem cell</i>
CSF	čimbenik poticanja kolonija, engl. <i>colony stimulating factor</i>
CTC	cirkulirajuća tumorska stanica, engl. <i>circulating tumor cell</i>
DAMP	molekularni obrazac povezan s oštećenjem tkiva, engl. <i>damage-associated molecular pattern</i>
DBP	dijastolički arterijski krvni tlak, engl. <i>diastolic arterial blood pressure</i>
DHNK	dehidronorketamin
EDTA	etilendiamintetraoctena kiselina, engl. <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EF	ejekcijska frakcija, engl. <i>ejection fraction</i>
EKG	elektrokardiografija
ELISA	enzimski vezan imunosorbentni test, engl. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ERAS	protokol ubrzanog oporavka nakon operacije, engl. <i>enhanced recovery after surgery</i>
ETCO <sub>2</sub>	parcijalni tlak CO <sub>2</sub> u izdahnutom zraku, engl. <i>end-tidal CO<sub>2</sub></i>
GFR	brzina glomerularne filtracije, engl. <i>glomerular filtration rate</i>
GX	glicin-ksilidid



HNK	hidroksinorketamin
HR	frekvencija srca, engl. <i>heart rate</i>
ICAM-1	međustanična adhezijska molekula-1, engl. <i>intercellular adhesion molecule-1</i>
IFN- $\gamma$	interferon gama, engl. <i>interferon-gamma</i>
IL	interleukin
IL-1RA	antagonist receptora IL-1, engl. <i>IL-1 receptor antagonist</i>
IQR	interkvartilni raspon, engl. <i>interquartile range</i>
ITM	indeks tjelesne mase
IRF	interferonski regulacijski čimbenik, engl. <i>interferon regulatory factor</i>
JAK/STAT	signalni put Janus kinaza/transduktor signala i aktivator transkripcije, engl. <i>Janus kinase/signal transduction and transcription activation</i>
JIM	jedinica intenzivne medicine
MAP	srednji arterijski tlak, engl. <i>mean arterial pressure</i>
MAPK	protein-kinaza aktivirana mitogenom, engl. <i>mitogen-activated protein kinase</i>
MCP-1	monocitni kemotaksijski protein-1, engl. <i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
MDNCF	monocitni čimbenik kemotaksije neutrofila, engl. <i>monocyte-derived neutrophil chemotactic factor</i>
MEGX	monoetilglicin-ksilidid
MHC	glavni kompleks tkivne podudarnosti, engl. <i>major histocompatibility complex</i>
mI <sub>CAT</sub>	muskarinska struja kationa, engl. <i>muscarinic cationic current</i>
MOF	višestruko organsko zatajenje, engl. <i>multiple organ failure</i>
N <sub>2</sub> O	dušikov oksidul
NET	neutrofilna izvanstanična zamka, engl. <i>neutrophil extracellular trap</i>
NF- $\kappa$ B	transkripcijski čimbenik nuklearni faktor- $\kappa$ B, engl. <i>nuclear factor-<math>\kappa</math>B</i>
NK	prirodnoubilačka stanica, engl. <i>natural killer cell</i>
NMDA	N-metil-D-aspartat receptor, engl. <i>N-methyl-D-aspartate</i>
PAMP	molekularni obrazac povezan s patogenima, engl. <i>pathogen-associated molecular pattern</i>
PI3K	fosfoinozimid 3-kinaza, engl. <i>phosphoinositide 3-kinase</i>
PKC	protein kinaza C, engl. <i>protein kinase C</i>
PONV	poslijeoperacijska mučnina i povraćanje, engl. <i>postoperative nausea and vomiting</i>
PRR	receptor za prepoznavanje obrazaca, engl. <i>pattern-recognition receptor</i>

ROS	reaktivne kisikove vrste, engl. <i>reactive oxygen species</i>
SBP	sistolčki arterijski krvni tlak, engl. <i>systolic arterial blood pressure</i>
SD	standardna devijacija
SE	standardna pogreška, engl. <i>standard error</i>
SIRS	sindrom sustavnog upalnog odgovora, engl. <i>systemic inflammatory response syndrome</i>
TAMs	makrofagi pridruženi tumoru, engl. <i>tumor-associated macrophages</i>
Tc	citotoksična stanica T, engl. <i>cytotoxic T cell</i>
TCR	antigenski receptor limfocita T, engl. <i>T cell receptor</i>
TECs	endotelne stanice pridružene tumoru, engl. <i>tumor-associated endothelial cells</i>
TGF- $\beta$	transformirajući čimbenik rasta beta, engl. <i>transforming growth factor beta</i>
Th	pomagačka stanica T, engl. <i>helper T cell</i>
TILs	limfociti koji infiltriraju tumor, engl. <i>tumor infiltrating lymphocytes</i>
TNF- $\alpha$	tumor nekrotizirajući čimbenik alfa, engl. <i>tumor necrosis factor-alpha</i>
Treg	regulacijski limfocit T, engl. <i>regulatory T cell</i>
VAS	vizualno analogna ljestvica, engl. <i>visual analog scale</i>

## POPIS TABLICA

Tablica 4.1. Koncept $2 \times 2$ faktorijalnog dizajna u našem istraživanju.....	38
Tablica 5.1. Demografske karakteristike, intraoperacijski parametri i upalni markeri prije operacije prema intervenciji lidokainom i ketaminom.....	42
Tablica 5.2. Glavni učinci intervencije lidokainom na upalne markere prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	43
Tablica 5.3. Glavni učinci intervencije ketaminom na upalne markere prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	44
Tablica 5.4. Testiranje multiplikativne interakcije između lidokaina i ketamina na upalne markere prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	45
Tablica 5.5. Testiranje aditivne interakcije između lidokaina i ketamina na upalne markere prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	46
Tablica 5.6. Glavni učinci intervencije lidokainom na kontrolu bola i potrošnju analgetika prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	48
Tablica 5.7. Glavni učinci intervencije ketaminom na kontrolu bola i potrošnju analgetika prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	48
Tablica 5.8. Testiranje multiplikativne interakcije između lidokaina i ketamina na kontrolu bola i potrošnju analgetika prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	49
Tablica 5.9. Glavni učinci intervencije lidokainom na ishode poslijeoperacijskog oporavka prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	50
Tablica 5.10. Glavni učinci intervencije ketaminom na ishode poslijeoperacijskog oporavka prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	50
Tablica 5.11. Testiranje multiplikativne interakcije između lidokaina i ketamina na ishode poslijeoperacijskog oporavka prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	51
Tablica 5.12. Glavni učinci intervencije lidokainom na PONV prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	51
Tablica 5.13. Glavni učinci intervencije ketaminom na PONV prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	52
Tablica 5.14. Testiranje multiplikativne interakcije između lidokaina i ketamina na PONV prema $2 \times 2$ faktorijalnom dizajnu.....	52

## 1. UVOD

### 1.1. Imunosni sustav

#### 1.1.1. Prirodna (nespecifična) imunost

Prirodna imunost je nespecifična i predstavlja prvu liniju obrane organizma od različitih patogena i agensa iz okoline. Neovisna je o prethodnom kontaktu sa stranim antigenom i aktivira se neposredno nakon suočavanja sa štetnim čimbenikom. Ima ključnu ulogu u inicijaciji odgovora stečene imunosti, održavanju homeostaze i oporavku tkiva. Sastoji od prve razine zaštite koju čine anatomske (koža, mukozne membrane) i kemijske barijere (npr. pH, enzimi, sustav komplementa) preko kojih se sprječava ulazak patogena i njihovo širenje, dok je druga razina zaštite posredovana stanicama (1). Glavni nositelji prirodne stanične imunosti nastaju iz pluripotentnih hematopoetskih matičnih stanica u koštanoj srži koje se diferenciraju u dva glavna leukocitna puta, u mijeloidne progenitore iz kojih nastaju granulociti (neutrofili, eozinofili, bazofili), monociti, makrofagi, dendritične stanice i mastociti te u limfoidne progenitore iz kojih nastaju prirodno ubilačke stanice (engl. *natural killer, NK*) (2). Imunoprotektivne učinke ostvaruju ponajprije fagocitozom, a zatim mehanizmima citotoksičnosti te aktivacijom stečene imunosti pomoću produkcije citokina i funkcije predočavanja antigena (3, 4). Staničnoj komponenti prirodnog imunosnog sustava pripadaju i stanice koje nisu hematopoetskog podrijetla, obično tvore fizičke barijere između unutarnjeg i vanjskog okruženja, a obuhvaćaju epitelne, endotelne i stromalne stanice (2, 5).

Stanice prirodnog imunosnog sustava nemaju receptore za specifično prepoznavanje antigena, već ih obilježava ekspresija receptora za prepoznavanje obrazaca (engl. *pattern-recognition receptors, PRRs*) (1). Pomoću njih detektiraju endogene signale opasnosti, poznatije pod nazivom alarmini ili molekularni obrasci povezani s oštećenjem tkiva (engl. *damage-associated molecular patterns, DAMPs*), a riječ je o staničnim molekulama domaćina koje se otpuštaju u izvanstanični prostor iz stanica koje su bile izložene učinku stresora (6, 7). Osim endogenih molekula, PRRs prepoznaju i egzogene molekularne strukture povezane s mikrobijalnom infekcijom koje se nazivaju molekularni obrasci povezani s patogenima (engl. *pathogen-associated molecular patterns, PAMPs*) (1, 8).

Imunosne stanice koje imaju sposobnost predočavanja antigena, odnosno prerađivanja antigena i izlaganja peptidnih fragmenata na svojoj površini, zovu se antigen-prezentirajuće stanice (engl. *antigen presenting cells, APCs*). To su, u prvom redu, uglavnom, dendritične stanice, makrofagi i limfociti B (9). Tu funkciju ostvaruju putem staničnih površinskih glikoproteina,

kodiranih genima glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex, MHC*) koji vežu antigenske fragmente i predočavaju ih limfocitima T, posredujući tako između nespecifične i specifične imunosti. Ovisno o funkciji i strukturi, razlikuju se dvije osnovne skupine MHC proteina: MHC proteini klase I i klase II. Molekule MHC klase I nalaze se na površini svih stanica s jezgrama, vežu endogene peptide (sintetizirane unutar stanice) za prepoznavanje citotoksičnim limfocitima T, dok su molekule MHC klase II prisutne na antigenprezentirajućim stanicama (dendritičnim stanicama, makrofagima i limfocitima B), vežu na sebe prerađene egzogene peptide i prepoznaju ih pomoćni limfociti T (8, 10).

Monociti, nakon otpuštanja iz koštane srži, zadržavaju se kratkotrajno u krvotoku i prelaze u različita tkiva gdje se diferenciraju u makrofage i dendritične stanice. Za njih je karakteristično da reagiraju brzim promjenama cirkulirajućih razina u odgovoru na kiruršku ozljedu te se smatraju vrstom leukocita koja je najosjetljivija na stres uzrokovan traumom (11). Makrofagi imaju središnju ulogu u upali zbog brojnih receptora na svojoj površini koji im omogućavaju prepoznati veliki opseg različitih liganda, a aktivnost im dodatno mogu pojačati pomoćni limfociti T koji izlučuju interferon gama (engl. *interferon-gamma, IFN- $\gamma$* ), izrazito potentan aktivacijski citokin makrofaga (12). Glavna funkcija dendritičnih stanica je predočavanje antigena. Visoko su učinkoviti kao APCs i smatraju se bitnom poveznicom između prirodne i stečene imunosti (2).

Neutrofilni, pored svojstva fagocitoze, sinteze citokina i kemokina, objedinjuju i druge mehanizme eliminacije stranih antigena. To su oslobađanje reaktivnih kisikovih vrsta (engl. *reactive oxygen species, ROS*), stvaranje neutrofilnih izvanstaničnih zamki (engl. *neutrophil extracellular traps, NETs*) i otpuštanje granula ispunjenih toksičnim medijatorima. Istraživanja posljednjih godina dokazuju i da neutrofilni, suprotno tradicionalnom stavu, imaju važne višestruke regulacijske uloge u modulaciji odgovora stečene imunosti, poglavito kroz izravnu interakciju s limfocitima T i B kao potencijalni APCs (13).

NK stanice su citolitički limfociti koji prepoznaju i uništavaju oštećene, inficirane i tumorske stanice. Sadrže granule ispunjene citotoksinima, poput perforina i granzima koje oslobađaju nakon što detektiraju ciljane stanice, čime pokreću njihovu apoptozu (8, 14, 15). Također, sintetiziraju i brojne citokine od kojih su najznačajniji IFN- $\gamma$  i tumor nekrotizirajući čimbenik alfa (engl. *tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$* ) pomoću kojih sudjeluju u modulaciji imunskog odgovora (14). Efektorske funkcije NK stanica ključne su za antitumorsku imunost i njihova poslijeoperacijska disfunkcija, zbog imunosupresivnog učinka kirurškog stresa,

smatra se primarnim čimbenikom koji utječe na nastanak metastaza u onkoloških operacija (15).

Mastociti se u normalnim okolnostima ne nalaze u cirkulaciji, već u vezivnim tkivima oko kapilara i mukoznim površinama. Sadrže granule s brojnim upalnim medijatorima, ponajprije histaminom, citokinima i kemokinima. Nakon aktivacije stresorom, reagiraju degranulacijom koja dovodi do povećane propusnosti kapilara, edema i lokalnog nakupljanja drugih leukocita. U uvjetima upale, zajedno s neutrofilima, smatraju se imunostimulirajućim stanicama koje su najvećim dijelom odgovorne za razgradnju endotelnog glikokaliksa (16).

Humoralni sustav prirodene imunosti uključuje sustav komplementa, citokine, kemokine i različite cirkulirajuće proteine koji se izlučuju kao odgovor na tkivnu ozljedu ili infekciju. U posljednje se ubrajaju pentraksini, kolektini i ficolini, a glavni izvor su im makrofagi, dendritične stanice i neutrofili (17). Imaju ulogu u aktivaciji komplementa, opsonizaciji mikroba i oštećenih stanica, aglutinaciji i neutralizaciji patogena te regulaciji upalnih reakcija (1, 5, 17). Aktivirani sustav komplementa je humoralni efektorski mehanizam prirodene imunosti s funkcijama uključenim u destrukciju i eliminaciju mikroba te inicijaciju upalnog odgovora posredovanog stanicama. Iako je poznato da proteini komplementa potiču i cijeljenje tkivne ozljede, s obzirom da uklanjaju nekrotične i apoptotske stanice, stanični debris i imunokomplekse s mjesta kirurške rane, neumjerena aktivacija kaskade komplementa može pridonijeti dodatnom oštećenju tkiva (18).

### **1.1.2. Stečena (specifična) imunost**

Stečena imunost je specifična, komplementarna je s prirodnom imunošću i pruža vrlo snažnu zaštitu protiv pojedinih štetnih čimbenika. Zahtijeva prethodni kontakt s antigenom i karakterizira je imunosna memorija. Rezultat je učinka dviju vrsta stanica: limfocita T, odgovornih za stvaranje aktiviranih limfocita T i imunost posredovanu stanicama (staničnu imunost) te limfocita B, odgovornih za stvaranje protutijela i humoralnu imunost. Obje populacije limfocita nastaju iz limfoidnih progenitora koji potječu iz pluripotentnih hematopoetskih matičnih stanica u koštanoj srži. Limfociti T, nakon migracije svojih progenitora, sazrijevaju u timusu, dok se sazrijevanje limfocita B odvija u koštanoj srži. Na svojoj površini posjeduju specifične receptore za prepoznavanje antigena, antigenske receptore limfocita T (engl. *T cell receptors, TCRs*) i antigenske receptore limfocita B (engl. *B cell receptors, BCRs*). Dok limfociti T antigen prepoznaju u prerađenom obliku koje je moguće

samo u kombinaciji s molekulama MHC, limfociti B antigen prepoznaju izravno, u nativnom obliku.

Proliferacija i aktivacija limfocita T nastupa nakon izlaganja kompleksu MHC-antigen koji im predočuju APCs. Najprije slijedi njihova diferencijacija u efektorske i memorijske stanice, a zatim diferencijacija efektorskih stanica u pomagačke stanice T (engl. *helper T cells, Th*) i citotoksične stanice T (engl. *cytotoxic T cells, Tc*) (9). Razlikuju se na temelju površinskih membranskih biljega koji se rutinski raspoznaju monoklonskim protutijelima i identificiraju prema jedinstvenom klasifikacijskom sustavu, tzv. CD-sustavu (engl. *cluster of differentiation, CD*). Pomagački limfociti T izražavaju biljeg CD4, a citotoksične limfocite T obilježava ekspresija biljega CD8. Memorijski limfociti T, nakon što budu izloženi određenom antigenu, ne sudjeluju izravno u njegovoj eliminaciji, nego postaju specifični za taj antigen i, kod ponovnog susreta, reagiraju mnogo potentnijim imunskim odgovorom. Efektorski CD8+ limfociti Tc posjeduju sposobnost izravnog uništavanja zaraženih ili tumorskih stanica na način da smrt ciljne stanice izazovu indukcijom apoptotske kaskade. S druge strane, efektorski CD4+ limfociti Th nakon aktivacije, dalje proliferiraju i funkcionalno se specijaliziraju u jednu od subpopulacija Th, od kojih su tri najčešća fenotipa Th1, Th2 i Th17.

Limfociti Th1 primarno izlučuju IFN- $\gamma$ , potiču staničnu imunost kroz aktivaciju makrofaga i limfocita Tc i imaju važnu ulogu u obrani od infekcija uzrokovanih unutarstaničnim patogenima (19). Limfociti Th2 stimuliraju humoralnu imunost kroz produkciju interleukina (engl. *interleukins, ILs*) IL-4, IL-5 i IL-13 kojima utječu na transformaciju limfocita B u plazma stanice i stvaranje protutijela, a također su uključeni i u zaštitu od parazita (20). Limfociti Th17 su najvećim dijelom locirani u crijevima i imaju dihotomna svojstva. U normalnim okolnostima sudjeluju u održavanju intestinalne homeostaze, integriteta intestinalne barijere i posreduju u imunskim reakcijama protiv izvanstaničnih patogena i gljivica, a zbog sposobnosti izlučivanja velikih količina proupalnih citokina iz obitelji IL-17, također sudjeluju i u razvoju abnormalnog upalnog odgovora aktivacijom i privlačenjem neutrofila na mjesto upale (19, 21). Od aktiviranih limfocita Th, naknadno se još odvaja subpopulacija regulacijskih limfocita T (engl. *regulatory T cells, Treg*). Limfociti Treg proizvode transformirajući čimbenik rasta beta (engl. *transforming growth factor beta, TGF- $\beta$* ) i IL-10, manifestiraju se supresivnom aktivnošću, zbog čega imaju važnu ulogu u inhibiciji prejakih imunskih odgovora, prevenciji autoimunskih bolesti i alergija te pridonose održavanju imunosne tolerancije (22).

Nakon izlaganja antigenu, dio limfocita B diferencira se u plazma stanice koje proizvode protutijela, a dio u memorijske stanice koje će kod ponovnog kontakta s istim antigenom imati mnogo dinamičniju reakciju protutijela (8). Mehanizam njihova učinka je dvojak. Prvi podrazumijeva izravno vezanje protutijela na antigen, često je nedostatan za učinkovitu neutralizaciju antigena i ne pruža jaču zaštitu. Drugi čini veći dio zaštite organizma, učinkovit je u uništavanju antigena, a ostvaruje se kroz aktivaciju komplemента. Aktivirani sustav komplemента različitim načinima uklanja štetne čimbenike: izravnom destrukcijom ciljnih stanica putem C5b-9 membranolitičkog komplekta, pokretanjem upalnog odgovora anafilatoksinima C3a i C5a koji imaju proupalni i kemotaksijski učinak ili indukcijom opsonizacije komponentom komplemента C3b čime se pospješuje fagocitoza imunskim efektorskim stanicama (4, 23). Uz produkciju protutijela i memorijskog odgovora posredovanog protutijelima, limfociti B u određenim uvjetima funkcioniraju i kao APCs te tako utječu i na stvaranje imunskog odgovora posredovanog stanicama (24).

### **1.1.3. Citokini i citokinska mreža**

Citokini su niskomolekularni proteini i glikoproteini (8-25 kDa) koji posreduju u međustaničnoj signalizaciji, a izlučuju ih i imunosne i neimunosne stanice (25, 26). Imaju kratak poluživot i obilježava ih izrazito dinamičan proces izlučivanja u vrlo niskim koncentracijama. Djeluju kao važni medijatori u kontroli i koordinaciji imunskih stanica tijekom upalnih procesa i odgovora prirođenog i stečenog imunskog sustava putem složene citokinske regulacijske mreže (27). Kliničku značajnost imaju i kao biomarkeri za različita patološka stanja, među kojima su bolesti srca, oštećenje bubrega, karcinomi, sepsa i niz drugih kroničnih bolesti (28). Stoga određivanje i praćenje njihovih cirkulacijskih razina daje vrijedne podatke koji mogu pomoći pri dijagnostici i evaluaciji terapije.

Prema učinku koji ostvaruju, citokini mogu biti proupalni i protuupalni, a klasificiraju se u nekoliko kategorija. Najznačajniji među njima je skupina interleukina, kemokina (kemotaksijskih citokina), interferona, tumor nekrotizirajućih čimbenika, čimbenika poticanja kolonija (engl. *colony stimulating factors, CSFs*) i transformirajućih čimbenika rasta. Citokinima se posredovana komunikacija odvija putem tri osnovna modaliteta, najčešće autokrinim i parakrinim učinkom, kojima utječu na stanice koje ih izlučuju odnosno na obližnje stanice u okolini, ali u nekim slučajevima i endokrinim učinkom, kada se izlučuju u krv i djeluju na udaljene stanice (29). Funkciju ostvaruju vezanjem na specifične stanične receptore čime pokreću aktivaciju signalnog puta Janus kinaza/transduktora signala i aktivatora transkripcije



(engl. *Janus kinase/signal transduction and transcription activation, JAK/STAT*) što rezultira transkripcijom gena potrebnih za različite specijalizirane zadaće ciljnih stanica (30).

IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$  se ubrajaju među najpoznatije proupalne citokine (28, 31). U stanjima infekcije ili traumatske ozljede, odgovorni su za inicijaciju akutnog upalnog odgovora potrebnog za oporavak tkiva. Stimuliraju proliferaciju, aktivaciju i diferencijaciju stanica koje sudjeluju u upalnim procesima, pospešuju kemotaksiju leukocita na mjesto upale i potiču cijeljenje rana (26, 27, 31). Ukoliko je odgovor imunskog sustava umjeren i otpuštanje proupalnih citokina kontrolirano, tada imaju protektivnu ulogu. Međutim, dođe li do njihove prekomjerne produkcije, može nastati sindrom sustavnog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome, SIRS*) s oslobađanjem velikih količina ROS-a i rizikom razvoja višestrukog organskog zatajenja (engl. *multiple organ failure, MOF*) (26). Osim toga, u odgovoru na tkivno oštećenje, proupalni citokini djeluju kao modulatori bolnog podražaja i jačine bola (32). Sudjeluju u induciranju hiperalgezije tako što pojačavaju podražljivost živaca zajedno s perifernom i centralnom senzitivacijom (33).

Skupini protuupalnih citokina pripadaju antagonist receptora IL-1 (engl. *IL-1 receptor antagonist, IL-1RA*), IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 i TGF- $\beta$  (28). Glavna im je fiziološka funkcija ograničavanje pretjeranog proupalnog imunskog odgovora. Ako nastupe patološki uvjeti s pratećom disregulacijom ovih medijatora u smjeru prekomjerne kompenzacije proupalne aktivnosti, postojeće stanje rezultirat će imunosupresijom i povećanim potencijalom za razvoj infekcija i progresije tumorske bolesti u onkoloških bolesnika (34).

## 1.2. Kirurški stresni odgovor

Kirurški stresni odgovor je vrlo složeni niz neuroendokrino-metaboličkih i imunsko-upalnih promjena izazvanih kirurškom ozljedom tkiva. Započinje aferentnim živčanim signalima iz mjesta ozljede koja pokreću simpatoadrenalni odgovor s oslobađanjem katekolamina putem aktivacije osovine simpatikus - srž nadbubrežne žlijezde i hormonalni odgovor sa sekrecijom glukokortikoida putem aktivacije osovine hipotalamus – hipofiza - nadbubrežna žlijezda (35 – 37). Uz stimulaciju ova dva sustava, kirurški podražaj sinkrono aktivira i odgovor imunskog sustava putem lokalnog otpuštanja proupalnih citokina iz stanica u kirurškoj rani koja dovode do sustavnih upalnih promjena (38, 39).

### 1.2.1. Neuroendokrine promjene

Aktivacija simpatičkog živčanog sustava rezultira povećanim otpuštanjem katekolamina iz srži nadbubrežne žlijezde i noradrenalina iz presinaptičkih živčanih završetaka u cirkulaciju, uzrokujući hipertenziju i tahikardiju (39). Aktivacija endokrinološkog odgovora nastupa istodobno, širenjem živčanih impulsa duž aferentnih nemijeliniziranih C vlakana i tankih mijeliniziranih A-delta vlakana u stražnje robove kralježnične moždine, gdje se dalje uzlaznim senzornim putevima provode prema produljenoj moždini i hipotalamusu (39, 40). Rezultat je hipotalamička aktivacija, koja zatim dovodi do stimulacije hipofize i pojačanog izlučivanja kortikotropina, hormona rasta (somatotropina), prolaktina i antidiuretskog hormona (vazopresina).

Povišene cirkulirajuće razine kortikotropina induciraju pojačanu sekreciju kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde. Kortizol potiče katabolizam bjelancevina i masti, glukoneogenezu u jetri te smanjuje iskorištavanje glukoze u stanicama s posljedičnim porastom koncentracije glukoze u krvi i razvojem inzulinske rezistencije. Dodatno, izlučivanje inzulina je smanjeno zbog inhibicijskog učinka katekolamina na  $\alpha_2$ -adrenergičke receptore  $\beta$ -stanica gušterače (41). Povećane koncentracije stresnih hormona, glukokortikoida i katekolamina, imaju također i inhibicijski učinak na odgovor limfocita T (42). Pojačana sekrecija aldosterona dijelom je posljedica izravne stimulacije kortikotropinom, a dijelom otpuštanja renina iz jukstaglomerularnih stanica bubrega zbog simpatičke stimulacije sustava renin – angiotenzin – aldosteron (43). Fiziološka uloga aldosterona je zadržavanje natrija i izlučivanje kalija čime održava ravnotežu elektrolita i vode. Zajedno s vazopresinom, koji smanjuje izlučivanje vode u bubrezima, sudjeluje u očuvanju volumnog statusa.

Navedenim procesima, organizam se u uvjetima stresa nastoji opskrbiti energetskim supstratima i održati kardiovaskularnu homeostazu. Međutim, povećanje simpatičkog tonusa, katabolička kaskada, supresija izlučivanja anabolnih hormona i izostanak normalnih mehanizama povratne sprege, čine podlogu i za patofiziološke promjene koje prate kirurški stresni odgovor. Štetne posljedice mogu biti kardiovaskularna nestabilnost zbog učinaka tahikardije i hipertenzije, imunosupresija i metabolička disfunkcija. Metaboličke sekvele endokrinih utjecaja su mobilizacija aminokiselina i masnih kiselina, razgradnja proteina u skeletnim mišićima, retencija vode i natrija, oligurija te hiperglikemija s inzulinskom rezistencijom. Klinička značajnost opisanih promjena je što mogu funkcionalno utjecati na nastanak poslijeoperacijskih komplikacija kao što su infekcije i otežano cijeljenje rane zbog

hiperglikemije, oslabljena respiracijska funkcija, odgođena mobilizacija i produljeni oporavak zbog gubitka mišićne mase te popuštanje anastomoza zbog preopterećenosti volumenom (40, 44).

### **1.2.2. Imunosno-upalne promjene**

Imunosno-upalnu komponentu kirurškog stresnog odgovora obilježavaju vrlo rane promjene transkriptoma leukocita koje nastupaju unutar nekoliko sati od početka operativnog zahvata, a očituju se pojačanom ekspresijom gena vezanih za odgovor prirodene imunosti s istodobnom supresijom gena vezanih za odgovor stečene imunosti (45, 46). Inicijalno se aktiviraju mehanizmi prirodnog imunosnog sustava koji obuhvaćaju nakupljanje leukocita na mjestu ozljede (s ciljem uklanjanja staničnog debrisa i pokretanja procesa cijeljenja) kroz niz događaja posredovanih upalnim medijatorima, zatim aktivaciju kaskade komplementa i indukciju odgovora stečenoga imunosnog sustava (46). Na sam intenzitet imunosno-upalnih promjena utječe veliki broj čimbenika, ali uglavnom su određene opsegom i invazivnošću kirurške ozljede te vrstom i duljinom trajanja operativnog zahvata. Među ostalim čimbenicima, značajniji utjecaj imaju dob, pridruženi komorbiditeti, prisutnost maligne bolesti, postojanje infekcije, nutritivni status bolesnika i učinci anestezije (34, 47).

Kirurški zahvat uzrokuje prekid anatomskih barijera i lokalno oštećenje različitih vrsta tkiva, od kože i potkožnog masnog tkiva, preko ciljnih organa do mikrocirkulacijskog sustava. Mikroskopski gledano, najvažnije promjene koje se tada događaju, vezane su uz aktivaciju i akumulaciju imunosnih stanica, izlučivanje upalnih medijatora, disfunkciju endotela i raspadanje glikokaliksa (6). Mehanički stres, uzrokovan incizijom kože i ostalim kirurškim manipulacijama, rezultira otpuštanjem različitih kemokina i topljivih posrednika upale. Time se stvara kemokinski gradijent za migraciju imunosnih stanica na mjesto oštećenja koje tada s tkivnim stanicama u kirurškoj rani pokreću daljnju produkciju citokina s nastankom lokalnog upalnog odgovora (34, 38). Proupalno zbivanje i prateći poremećaji regionalne tkivne perfuzije utječu na destrukciju vaskularne endoluminalne površine i razaranje sloja endotelnog glikokaliksa što dovodi do promjena u kontroli koagulacije i olakšane adhezije leukocita i trombocita na površinama ogoljelog endotela (6, 16). Također, iako se operativni zahvat smatra sterilnom ozljedom, gubitak integriteta tjelesnih površina stvara podlogu za potencijalnu invaziju mikroba, bilo bakterijskom translokacijom ili poslijeoperacijskom infekcijom rane (48). Tomu pridonose i ostali perioperacijski postupci kojima se oštećuju epitelne površine na

drugim dijelovima tijela, poput kanulacije perifernih i središnjih vena, endotrahealne intubacije, kateterizacije mokraćnog mjehura itd.

Na molekularnoj razini, upalni odgovor na tkivnu ozljedu i stanično oštećenje odvija se posredstvom PRRs i DAMPs otpuštenih tijekom operativnog zahvata. DAMPs se smatraju glavnim pokretačima imunosno-upalne kaskade kirurškog stresnog odgovora (47). Međutim, njihove se povećane plazmatske razine povezuju s imunosupresijom (49, 50). Kirurškom traumom oslobađaju se velike količine DAMPs u cirkulaciju koje zatim ulaze u interakciju s PRRs, rezultirajući aktivacijom transkripcijskih čimbenika, nuklearnog faktora- $\kappa$ B (engl. *nuclear factor- $\kappa$ B*, *NF- $\kappa$ B*), aktivatora proteina 1 (engl. *activator protein 1*, *AP-1*) i interferonskih regulacijskih čimbenika (engl. *interferon regulatory factors*, *IRFs*) odgovornih za ekspresiju proupalnih gena (47, 51). Time je inducirana produkcija proupalnih citokina, kemokina i proteina akutne faze, uslijed čega dolazi do brze i značajne redistribucije imunosnih stanica na mjesto oštećenja, prvo neutrofila, a zatim monocita i dendritičnih stanica (3, 5, 11). Njihovom infiltracijom u tkivnu ozljedu, uz prateću pojačanu aktivaciju NK stanica, stimulirano je dodatno oslobađanje citokina i pojačavanje fagocitoze s razvojem lokalne upale, otpuštanje ROS-a i sadržaja granula iz neutrofila s oštećenjem endotela i povećanjem vaskularne propusnosti te pokretanje antigen-specifične (stečene) imunosti (6, 34, 47).

Aktivacija stečene imunosti započinje interakcijom između APCs i limfocita T, gdje APCs na mjestu ozljede preuzimaju antigene, poput oštećenih stanica tkiva ili tumorskih stanica, procesiraju ih i njihove obrađene fragmente predočavaju limfocitima T, koji se zatim funkcionalno specijaliziraju u različite subpopulacije. U kojem će se smjeru odvijati diferencijacija aktiviranih CD4<sup>+</sup> limfocita Th ovisi o vrsti prezentiranog antigena i prisutnih citokina koje u vrijeme aktivacije najvećim dijelom izlučuju APCs (19, 34). Tako IFN- $\gamma$  i IL-12 induciraju diferencijaciju u fenotip Th1, IL-4 stimulira diferencijaciju u fenotip Th2, dok je kombinacija TGF- $\beta$  i IL-6 potrebna za indukciju u fenotip Th17 (21). Tijekom operativnog zahvata dolazi do smanjenog izlučivanja IFN- $\gamma$  i povećanog izlučivanja IL-4, što čini podlogu za predominaciju subpopulacije limfocita Th2 nad Th1 (34). Pomaku ravnoteže Th1/Th2 prema fenotipu Th2, dodatno pridonose još i katekolamini, glukokortikoidi i proteini akutne faze s rezultirajućom poslijeoperacijskom intenzifikacijom humoralne imunosti i supresijom stanične imunosti (35, 40, 52). Smanjenje omjera Th1/Th2 naknadno utječe i na disfunkciju NK stanica (35, 41).

Iz svega se navedenoga zaključuje da kirurški stres uzrokuje istodobni pro- i protuupalni odgovor prirođenog imunskog sustava sa supresivnim odgovorom stečenog imunskog sustava (46). Posljedice mogu biti izrazito štetne, posebno u bolesnika s malignom bolešću, a povezane su s otežanim cijeljenjem rana, povećanom učestalošću infektivnih komplikacija te povišenim rizikom recidiva tumora i nastanka metastaza u onkoloških kirurških zahvata (15, 41).

### 1.2.3. Odgovor akutne faze

Općenito, upala podrazumijeva reaktivni odgovor domaćina na infekciju ili ozljedu, a obuhvaća složene interakcije između komponenti nekoliko sustava s primarno vodećim funkcijama unutar imunskog sustava (27, 53). Upalni odgovor na kiruršku ozljedu započinje lokalnim upalnim procesom u kirurškoj rani, gdje stanično oštećenje aktivira produkciju topljivih posrednika upale, ponajviše citokina IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  (5, 54). Proizvode ih različite stanice u kirurškoj rani, a glavni izvor su monociti i makrofagi. Oni utječu na obližnje stanice u okolini, kao što su endotelne i stromalne stanice koje stimuliraju na dodatnu proizvodnju citokina IL-6 i kemokina IL-8 i monocitnog kemotaksijskog proteina-1 (engl. *monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1*) s rezultirajućim učinkom na povećanje ekspresije adhezijskih molekula na endotelu krvnih žila, povećanje vaskularne propusnosti i kemotaksijsko usmjeravanje leukocita prema upalnom području (55). Osim što djeluju lokalno na mjestu oštećenog tkiva, oslobođeni citokini također odlaze i u sistemske cirkulaciju te djeluju na druga udaljena mjesta u organizmu. Njihovi sustavni učinci dovode do febrilnog odgovora, sinteze proteina akutne faze u jetri, stimulacije mijeloidnog tkiva s mobilizacijom neutrofila iz koštane srži i proliferacijom limfocita (53, 56). Uz rastući intenzitet kirurške ozljede, navedene promjene bivaju jače izražene i zajedno s dinamičnim povećanjem cirkulirajućih razina citokina, kortizola i katekolamina čine inicijalni dio sustavnog upalnog odgovora poznatijega kao odgovor akutne faze (35, 55, 56). Drugim riječima, akutni upalni odgovor na kirurški stres je generalizirana upalna reakcija koja nastaje neposredno nakon lokalne kirurške traume tkiva.

Ukoliko je kontroliran, akutni upalni odgovor ima protektivnu funkciju i esencijalan je za obnovu tkivne homeostaze (57). Njegova proupalna progresija fiziološki je suprimirana sintezom protuupalnih citokina, među kojima se IL-10 smatra najvažnijim (54). Ako tijekom operativnog zahvata dođe do patofiziološke disregulacije u kaskadi medijatora upale s pratećim poremećajima imunskog sustava, nastupit će štetni poslijeoperacijski ishodi. Hiperreaktivnost proupalne komponente povezana je s hiperalgezijom i razvojem poslijeoperacijske kronične

boli te može dovesti do nastanka SIRS-a i MOF-a (25, 58). S druge strane, predominacija protuupalne komponente rezultira imunosupresijom uz povećani potencijal za razvoj infekcija i može dovesti do pojave recidiva primarnog tumora i sekundarizama u onkoloških kirurških zahvata (34).

Poznato je da uz kirurški zahvat također i primjenjivani oblik anestezije ima izravni i neizravni utjecaj na imunosni sustav. Pod izravnim utjecajem smatra se onaj učinak koji operativni zahvat i anestezija ostvaruju na izlučivanje citokina, imunosne stanice i tumorske stanice, ukoliko se u podlozi nalazi tumorska bolest, a pod neizravnima učinak koji ostvaruju na izlučivanje glukokortikoida i katekolamina. Odabirom anesteziološke tehnike i vrste anestetika može se ostvariti mogućnost modulacije akutnog imunosnog odgovora na kirurški stres sa ciljem optimizacije kliničkog ishoda.

### **1.3. Kirurgija kolorektalnog karcinoma**

Kolorektalni karcinom ubraja se u najčešće zloćudne bolesti u svijetu, s trećim mjestom po učestalosti i drugim mjestom po smrtnosti u razvijenim zemljama te predstavlja globalni zdravstveni problem (59). Prema trenutno postojećim podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, riječ je o najučestalijoj novo dijagnosticiranoj malignoj bolesti u Hrvatskoj, s godišnjim prosjekom od oko 3600 novih slučajeva, dok se po smrtnosti nalazi na drugom mjestu, s godišnjim brojem umrlih od oko 2100 osoba (60). Incidencija ove bolesti u stalnom je porastu, a skoro 20 % oboljelih je mlađe od 60 godina.

Nastanak kolorektalnog karcinoma je multifaktorijalni proces. Obično se razvija iz žljezdanog epitela sluznice debelog crijeva kao posljedica međudjelovanja nasljednih i spontanijih genskih promjena, intestinalnih upalnih stanja, narušene ravnoteže crijevnog mikrobioma te vanjskih čimbenika rizika poput načina prehrane i životnih navika. Za razvoj ovoga malignog tumora potrebno je nakupljanje više genskih mutacija kojima su regulirane diferencijacija, proliferacija i apoptoza neoplastičnih stanica iz normalnog intestinalnog epitela, preko prekursorskih lezija u invazivni karcinom (61, 62). Nekoliko je puteva kolorektalne karcinogeneze, a najčešći je putem sekvence adenom - karcinom uslijed kromosomske nestabilnosti, pri čemu je važno istaknuti mutacije tumor supresorskih gena APC (engl. *adenomatous polyposis coli*, APC), TP53 (engl. *tumor protein p53*, TP53) i onkogeni KRAS (engl. *kirsten rat sarcoma virus oncogene*, KRAS) (62). Iz histopatološke perspektive 96 % svih kolorektalnih karcinoma čine adenokarcinomi (63).

Liječenje zahtijeva multidisciplinarni pristup bolesniku, a stupanj proširenosti bolesti određuje izbor najadekvatnije metode. Tradicionalno se proširenost bolesti klasificira u četiri kategorije, uzimajući u obzir dubinu prodora primarnog tumora, zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova i prisutnost odnosno odsutnost udaljenih metastaza. Kako je kolorektalni karcinom genski vrlo heterogen i molekularno kompleksan tumor, uz tu anatomsku klasifikaciju, dodatno se stupnjuje i prema molekularnoj osnovi, na temelju čega se nastoje dobiti bolje prognostičke informacije i definirati one skupine bolesnika koje bi mogle profitirati od novih mogućnosti liječenja (61).

Svojstvo intratumorske heterogenosti uvelike je odgovorno za rezistenciju na terapiju i neuspjeh liječenja, a sam pojam podrazumijeva postojanje više staničnih subpopulacija unutar samog tumora koje se međusobno razlikuju po molekularnom i genskom sadržaju ili po stupnju diferencijacije (61, 64). Smatra se da nastaje kao posljedica akumulacije genskih aberacija tijekom procesa evolucije karcinoma uz značajan utjecaj tumorskih matičnih stanica (engl. *cancer stem cells, CSCs*) (61, 65). CSCs su subpopulacija tumorskih stanica sa sposobnošću samoobnavljanja, diferencijacije i proliferativnim potencijalom, a imaju važnu ulogu u rastu tumora, diseminaciji tumorske bolesti i rezistenciji na terapiju (66). Dokazana je značajna pozitivna korelacija između tumora koji posjeduju fenotipske karakteristike matičnih stanica i izrazite intratumorske heterogenosti, supresije imunskog odgovora, a time i znatno veće vjerojatnosti lošeg ishoda karcinoma (65). Progresija bolesti, u smislu pojave sekundarnih tumora u udaljenim tkivima i organima pripisuje se cirkulirajućim tumorskim stanicama (engl. *circulating tumor cells, CTCs*), čiji metastatski potencijal ovisi o povoljnom mikrokolišu nove lokacije za daljnje napredovanje, limfnoj drenaži i cirkulaciji iz primarnog tumora (64). Najčešća sjela metastatskog rasapa kolorektalnog karcinoma su jetra, zatim pluća, peritoneum i udaljeni limfni čvorovi, a procjenjuje se da oko 15 – 30 % bolesnika s inicijalnom dijagnozom već ima prisutne metastaze (59).

Terapija obuhvaća kirurško liječenje, samostalno ili u kombinaciji s neoadjuvantnom ili adjuvantnom kemoradioterapijom ili uz imunoonkološki pristup s primjenom ciljanih lijekova i imunoterapije za određene podskupine bolesnika. Rano otkrivanje od krucijalne je važnosti jer radikalna kirurška resekcija u početnom stadiju bolesti omogućuje izlječenje bolesnika s kolorektalnim karcinomom. S obzirom da kirurški zahvat čini temelj liječenja i da se spomenuta vrsta operativnih zahvata izvodi uz nezaobilaznu primjenu anestezije, anesteziološke metode bi također mogle utjecati na poslijeoperacijski onkološki ishod (67, 68). Iako dosadašnje studije, s većinom dokaza dobivenih iz prekliničkih istraživanja, upućuju na potencijalni utjecaj anestezije na biologiju karcinoma i metastatski proces, još uvijek postoji potreba za

pronalaskom najprikladnije anesteziološke strategije u onkoloških bolesnika zbog čega je ova tema sve više predmet istraživanja (67 – 69).

### **1.3.1. Imunosne promjene i uloga crijevnog mikrobioma u kolorektalnom karcinomu**

Solidni tumor čine maligno promijenjene stanice tumora i tumorski mikrookoliš kojim su obuhvaćeni elementi domaćina poput stromalnih stanica, infiltrirajućih imunosnih stanica, krvnih žila, izvanstaničnog matriksa i signalnih molekula (70 – 72). Između stanica kolorektalnog karcinoma i komponenti mikrookoliša odvijaju se kompleksne interakcije koje imaju presudnu ulogu na progresiju tumora, razvoj metastaza i odgovor na terapiju (73). Sukladno tome, posljedica tih interakcija može biti ili stimulacija ili inhibicija procesa napredovanja maligne bolesti ovisno o produkciji citokina (74). Među staničnim komponentama mikrookoliša, potrebno je istaknuti limfocite koji infiltriraju tumor (engl. *tumor infiltrating lymphocytes, TILs*), makrofage pridružene tumoru (engl. *tumor-associated macrophages, TAMs*), endotelne stanice pridružene tumoru (engl. *tumor-associated endothelial cells, TECs*) i fibroblaste pridružene karcinomu (engl. *cancer-associated fibroblasts, CAFs*) te izvanstanični matriks kao glavnu nestaničnu komponentu. Povećano stvaranje i odlaganje kolagena od strane svih stanica mikrookoliša, posebno CAFs-a, pridonosi većoj krutosti izvanstaničnog matriksa što je povezano s većim invazivnim i metastatskim potencijalom karcinoma (72).

Dinamičnom mikrookolišu kolorektalnog karcinoma pridružena je još i crijevna mikrobiota (73). Mikrobiotu probavnog sustava čine mnogobrojni mikroorganizmi, koji, osim različitih bakterijskih vrsta, uključuju i viruse, arheje, protozoe i gljive. Fiziološki, crijevna mikrobiota olakšava probavu i pridonosi održavanju normalne funkcije crijeva, modulaciji imunosnog sustava i razvoju limfoidnog tkiva, dok su patološke promjene sastava mikrobiote ili tzv. disbiotička mikrobiota povezane s mnogim gastrointestinalnim bolesnim stanjima, uključujući i kolorektalnu karcinogenezu (75, 76). Iako je jasno da u podlozi disbioze može biti ili prevalencija oportunističkih patogena ili poremećaj mikrobijalne raznolikosti sa smanjenjem komenzalnih sojeva, još nije utvrđeno je li disbioza uzrok ili posljedica ove maligne bolesti (77). Bakterijske vrste koje se, u uvjetima povećane zastupljenosti, povezuju s biologijom kolorektalnog karcinoma su *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), enterotoksični *Bacteroides fragilis* (*ETBF*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus*, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Clostridium septicum* (*C. septicum*) i *Peptostreptococcus anaerobius* (*P. anaerobius*) (76, 77).



Perioperacijski postupci i sama priroda kolorektalnog kirurškog zahvata dodatno narušavaju ravnotežu crijevne mikrobiote. Razlog tomu je uobičajena praksa gladovanja prije operacije, mehanička priprema crijeva, profilaktička primjena antibiotika i inhibitora protonske pumpe, zatim učinak anestezije i kirurškog stresa, novonastale anatomske promjene digestivnog trakta i primjena parenteralne prehrane (75, 76). Prijeoperacijska disbioza, u sklopu postojeće bolesti, povezuje se s mogućim nastankom ranih poslijeoperacijskih komplikacija kao što su infekcija kirurškog polja i popuštanje anastomoze (75, 78). Mehanizmi koji objašnjavaju ulogu mikrobiote u nastanku infektivnih komplikacija uključuju izravnu kontaminaciju crijevnim sadržajem, infekciju translokacijom patogena putem makrofaga ili neutrofila s udaljenih anatomskih mjesta i kontaminaciju fiziološkom florom kože zbog zastoja u cijeljenju incizijske rane uslijed gubitka protektivne funkcije intestinalne mikrobiote (78). Uloga crijevne mikrobiote u cijeljenju rana je dobro poznata, stoga nije iznenađujuća činjenica da njezin sastav utječe i na proces zarastanja intestinalnih anastomoza, a time i na patogenezu popuštanja anastomoza (79).

### **1.3.2. Osobitosti kirurškog liječenja**

Kirurška ekscizija primarnog tumora je standardni i potencijalno kurativni postupak liječenja kolorektalnog karcinoma. Obuhvaća radikalnu resekciju debelog crijeva što podrazumijeva odstranjivanje dijela crijeva zahvaćenog tumorom s resekcijskim rubom udaljenim najmanje 5 cm od tumora, uklanjanje regionalnih limfnih čvorova drenažnog područja i podvezivanje pripadajućih krvnih žila. Ovisno o anatomskej lokalizaciji tumorske mase, ovi zahvati objedinjuju resekcijske postupke različitih segmenata debelog crijeva, bilo s očuvanjem crijevnog kontinuiteta kreiranjem anastomoza ili formiranjem privremene ili trajne stome na štetu kontinuiteta.

Generalno, operativni zahvati u abdominalnoj kirurgiji mogu se izvoditi korištenjem otvorenog ili laparoskopskog kirurškog pristupa. Laparotomija je klasična operacijska tehnika koja omogućava neposrednu vizualizaciju organa kroz veliku incizijsku ranu na trbušnoj stijenci i predstavlja izrazito opsežnu kiruršku traumu. Laparoskopija, za razliku od laparotomije, minimalno je invazivna kirurška tehnika koja nudi prednosti u vidu smanjenja izravne tkivne ozljede, niže učestalosti razvoja poslijeoperacijskih komplikacija i kraćeg trajanja hospitalizacije (44, 80). Zahvaljujući ponajprije napretku tehnologije, kvaliteti edukacije i povećanju iskustva operatera, laparoskopija se metoda sve češće koristi kao alternativa tradicionalnim otvorenim operacijama, no unatoč tome, otvoreni pristup i dalje ostaje

neophodna opcija u određenim patološkim stanjima i situacijama koje nije moguće zbrinuti drugim tehnikama.

Konvencionalne otvorene kolorektalne resekcije pripadaju skupini velikih abdominalnih operacija koje se kategoriziraju u kirurške zahvate s najvećim intenzitetom poslijeoperacijskog kirurškog stresnog odgovora (41). Za to postoji više razloga, a jedan od njih su mehaničke manipulacije na crijevima koje su izuzetno podložne učinku kirurškog stresa (81). Ostali razlozi su posljedica pratećih kirurških intervencija koji pridonose traumi abdomena, poput izravne ozljede trbušnog zida i potrbušnice, mobilizacije drugih organa u trbušnoj šupljini, podvezivanje krvnih žila te različiti postupci ekscizije i disekcije na priležećim anatomskim strukturama te oni vezani uz smanjenu dostavu kisika stanicama uslijed hipotenzije, krvarenja i mikrovaskularnih oštećenja (44). Posljedica svega zajedno je aktivacija upalne kaskade unutar glatkog mišićja crijeva s pokretanjem intestinalnog upalnog odgovora, lokalno otpuštanje citokina s pokretanjem intraperitonealnog upalnog odgovora te sustavno otpuštanje citokina i produkcija proteina akutne faze s pokretanjem sustavnog upalnog odgovora (82). Sukladno ranije opisanoj indikaciji, dodatnoj amplifikaciji upalnog odgovora pridonosi i histopatološka i molekularna patologija kolorektalnog karcinoma zbog otpuštanja citokina iz tumorskog mikrookoliša i utjecaja disbiotičke intestinalne mikrobiote (77, 83).

Resekcijski zahvati na debelom crijevu povezani su s poslijeoperacijskim bolom jakog intenziteta (84). Bol produciran kirurškim zahvatom je posljedica interakcije nociceptivnog bola i upalnog odgovora. Na mjestu incizijske ozljede, lokalno oštećenje tkiva i živčanih završetaka dovodi do aktivacije upalnog procesa s otpuštanjem različitih proupalnih citokina i medijatora upale koji mogu inducirati perifernu i centralnu senzitivaciju (85). Također je važno napomenuti i da se u poslijeoperacijskom bolu živčani i imunski sustav međusobno potenciraju, stoga povećano stvaranje proupalnih citokina pojačava intenzitet bola i obrnuto (86). Ukoliko se učinkovito ne liječi, akutni poslijeoperacijski bol negativno utječe na oporavak bolesnika, pogoduje razvoju mnogobrojnih komplikacija i može progredirati u kronični bolni sindrom. Također ostvaruje nepovoljni utjecaj na mehaniku disanja, povećavajući rizik za nastanak pneumonije, snažno aktivira simpatikus koji ima inhibicijske učinke na gastrointestinalni motilitet, izaziva anksioznost i odgađa mobilizaciju bolesnika, produljuje hospitalizaciju i povećava troškove liječenja (87, 88).

Opioidni analgetici sa svojstvom izuzetne potentnosti u liječenju akutnog poslijeoperacijskog bola, ali i mnogim neželjenim učincima vezanim uz njihovu primjenu, ostali su i dalje najčešće

korišteni analgetici u perioperacijskom razdoblju, čineći dio skoro svakog anesteziološkog protokola. Najpoznatije i najčešće nuspojave koje uzrokuju opioidi su respiracijska depresija, mučnina, povraćanje i hipomotilitet crijeva (89). Eksperimentalne studije su pokazale da opioidi imaju i imunosupresivna svojstva, među kojima se ističu negativni učinci morfija na imunosti sustav, dok su učinci ostalih sintetskih opioida, poput fentanila i remifentanila, značajno manji (69). Pored toga, povezuje ih se i s mogućim pozitivnim utjecajem na angiogenezu tumora, progresiju tumorske bolesti i nastanak metastaza u kontekstu onkološke kirurgije (69, 90). Važno je naglasiti da su rezultati istraživanja u svezi stimulacijske uloge opioida na karcinome kontradiktorni, jer se razlikuju ovisno o eksperimentalnom modelu, ispitivanom opioidu i vrsti karcinoma u podlozi (91, 92). Unatoč razvijenom multimodalnom pristupu koji povezuje mnogobrojne metode analgezije, učinkovita kontrola bola ove skupine bolesnika još uvijek nije zadovoljavajuća. Potrebna je implementacija komplementarnih analgetskih tehnika kako bi terapija bila sveobuhvatnija, odnosno što učinkovitija u ublažavanju boli uz što manju invazivnost i rizik za bolesnika.

Ova vrsta operativnih zahvata udružena je sa značajnom incidencijom poslijeoperacijskog ileusa. To je komplikacija koja nastaje nakon kirurške intervencije i bez znakova mehaničke opstrukcije, a karakterizira je privremeni izostanak gastrointestinalnog motiliteta i funkcije crijeva s rezultirajućom intolerancijom peroralnog unosa i neučinkovitom pasažom crijeva (93, 94). Premda patofiziologija poslijeoperacijskog ileusa još uvijek nije do kraja razjašnjena, navodi se nekoliko čimbenika. Inicijalni je učinak kirurške traume kojom se pokreće upalna reakcija unutar mišićnog sloja sluznice crijeva s razvojem neuropalnog odgovora i posljedične disfunkcije glatkih mišića i smanjene kontraktilne aktivnosti crijeva (88). Nadalje, već postojeći patogenetski proces pogoršavaju drugi čimbenici, među kojima su intestinalni edem zbog prekomjerne nadoknade volumena, poremećaj ravnoteže elektrolita, bol i primjena narkotika (93, 94). S obzirom da je poslijeoperacijski ileus komplikacija koja značajno usporava oporavak bolesnika, produljuje hospitalizaciju i povećava troškove liječenja, a uz to ima i vrlo ograničene terapijske mogućnosti, naglasak u liječenju se stavlja na prevenciju ovoga kliničkog entiteta.

### **1.3.3. Značaj leukocita, C-reaktivnog proteina, interleukina 6 i interleukina 8**

Ukupni broj leukocita u kliničkoj praksi je uobičajeni laboratorijski parametar koji se često koristi kao pokazatelj intenziteta sustavnog upalnog odgovora i rutinski se određuje za praćenje kirurških bolesnika. Tijekom ranog poslijeoperacijskog razdoblja u kolorektalnoj kirurgiji ima prognostičku vrijednost jer produljeno vrijeme normalizacije broja leukocita ( $\geq 4$  dana) ukazuje

na pojačani sustavni upalni odgovor koji je povezan s nepovoljnom prognozom u bolesnika s kolorektalnim karcinomom (95). Većinu cirkulirajućih leukocita čine neutrofilni granulociti koji prvi reagiraju na ozljedu tkiva. Na mjestu kirurške rane nakupljaju se već unutar sat vremena od incizije, a vršne vrijednosti u cirkulaciji postižu 6 - 24 sata nakon elektivnih otvorenih kolorektalnih resekcija nekompliciranog tijeka oporavka (56).

C-reaktivni protein (CRP) je prvi opisani protein akutne faze, otkriven 1930. god. u bolesnika koji su bolovali od pneumokokne upale pluća, a za njegovo otkriće su zaslužni liječnici William S. Tillett i Thomas Francis, Jr. (96). Zajedno sa serumskim amiloidom P i pentraksinom 3 pripada porodici pentraksina koji čine humoralnu komponentu prirođenog imunskog sustava. CRP je glavni reaktant akutne faze čija je koncentracija u krvi kod zdravih ljudi izrazito niska ( $\leq 3$  mg/L), a višestruko se povećava nakon ozljede tkiva ili infekcije zbog pojačane sinteze u hepatocitima koja je uglavnom posljedica stimulacije citokinom IL-6 (17). Njegova biološka uloga je eliminacija raznih patogena i apoptotičnih stanica iz cirkulacije i tkiva. Tu funkciju obavlja putem aktivacije sustava komplementa, djelujući kao opsonin kojim olakšava fagocitozu i indukcijom sinteze proupalnih citokina u monocitima (97). Jedan je od najčešće klinički korištenih markera sustavnog upalnog odgovora, a karakterizira ga visoka osjetljivost i niska specifičnost.

Kliničko značenje u kolorektalnoj kirurgiji ima kao pokazatelj jačine poslijeoperacijskog upalnog odgovora na kirurški stres i kao prediktor poslijeoperacijskih komplikacija, bilo da se radi o infektivnom procesu ili komplikaciji neinfektivne etiologije kao što je popuštanje crijevne anastomoze (98, 99). Koncentracija CRP-a počinje rasti unutar 4 - 6 sati nakon kirurškog podražaja, a vršne vrijednosti postiže 24 - 72 sata nakon elektivnih otvorenih kolorektalnih resekcija nekompliciranog tijeka oporavka (56). Kod velikih abdominalnih kirurških zahvata, dijagnostičko značenje ima između trećeg i petog poslijeoperacijskog dana kod porasta koncentracije iznad 150 mg/L, s obzirom da se ta razina uzima kao granična vrijednost koja ukazuje na mogući razvoj komplikacija (98). Poluvrijeme života CRP-a iznosi 19 sati, a tijekom trajanja stimulacije njegove razine u krvi zadane su brzinom njegovog stvaranja (100). Sukladno tomu, praćenje dinamike CRP-a objektivno odražava jačinu akutnog upalnog odgovora. U bolesnika podvrgnutih otvorenoj resekciji kolorektalnog karcinoma povezanost između vrste anestezije i intenziteta poslijeoperacijskog upalnog odgovora dokazana je u retrospektivnim istraživanju analizom vrijednosti CRP-a drugog poslijeoperacijskog dana (98).

IL-6, po sastavu protein težine 26 kDa, otkriven je u razdoblju 1970-ih godina od strane znanstvene radne skupine japanskog imunologa Tadimitsu Kishimoto, prvotno kao faktor koji stimulira limfocite B na produkciju protutijela, a kasnije je definiran kao citokin s multifunkcionalnim učinkom (101). Ima prognostičku ulogu kao rani indikator poslijeoperacijske sepse nakon velikih onkoloških kirurških zahvata (102). Na progresiju kolorektalnog karcinoma utječe preko NF- $\kappa$ B/IL-6/STAT3 signalnog puta tako što inducira interakciju transkripcijskih faktora NF- $\kappa$ B i STAT3 koji reguliraju ekspresiju gena vezanih uz angiogenezu, produkciju citokina, kontrolu proliferacije, invazivnosti i preživljenja tumorskih stanica (103 – 105). Tijekom upalnih stanja različite etiologije, IL-6 je glavni medijator odgovora akutne faze, a time i najvećim dijelom utječe na sintezu CRP-a (106). Sukladno tomu, koncentracije IL-6 su u posljedičnoj pozitivnoj korelaciji s koncentracijama CRP-a na način da promjene IL-6 prethode promjenama CRP-a. Ima važnu kliničku primjenu jer je pouzdani pokazatelj intenziteta sustavnog upalnog odgovora u poslijeoperacijskom razdoblju, nakon traume i kod kritično oboljelih bolesnika (106). Ipak, za razliku od CRP-a, analiza IL-6 u mnogim ustanovama još nije postala dio rutinskog laboratorijskog protokola.

U kontekstu elektivne kolorektalne kirurgije IL-6 ima prednost nad CRP-om kao vrlo rani i dobar biljeg ozbiljnih poslijeoperacijskih komplikacija s negativnom prediktivnom vrijednošću već prvog poslijeoperacijskog dana i visokom pozitivnom prediktivnom vrijednošću trećeg poslijeoperacijskog dana (102). Koncentracija IL-6 počinje rasti unutar 2 sata nakon kirurškog podražaja, a vršne vrijednosti postiže 3 - 24 sata nakon elektivnih otvorenih kolorektalnih resekcija nekompliciranog tijeka oporavka (56).

IL-8 je proupalni kemokin s varijabilnim brojem aminokiselina u biološki aktivnom obliku. Otkriven je u nekoliko laboratorija tijekom kasnih 80-ih godina prošlog stoljeća, originalno kao monocitni čimbenik kemotaksije neutrofila (engl. *monocyte-derived neutrophil chemotactic factor, MDNCF*), a 1988. god., zbog kemotaksijskog učinka i na limfocite T, dobiva službeni naziv IL-8 (107). Osim indukcije kemotaksije, druge glavne funkcije su mu stimulacija angiogeneze i stanične proliferacije (103, 108). Sintetiziraju ga razne vrste stanica, a tijekom maligne bolesti i stanice tumora te stromalne i infiltrirajuće imunosne stanice iz tumorskog mikrookoliša (108). Ima kratko poluvrijeme života, stoga su njegove razine u krvi u uskoj vezi s trenutnom produkcijom u stanicama koje ga izlučuju (109). Ključni je citokin u progresiji kolorektalnog karcinoma, a aktivira nekoliko signalnih puteva uključenih u proliferaciju tumorskih stanica, angiogenezu i formiranje metastaza (104). Većina ovih uloga posredovana je aktivnošću signalnih puteva fosfoinozimid 3-kinaze (engl. *phosphoinositide 3-kinase, PI3K*),

protein-kinaze aktivirane mitogenom (engl. *mitogen-activated protein kinase*, *MAPK*) i protein kinaze C (engl. *protein kinase C*, *PKC*). U upalnim stanjima, neovisno radi li se o infektivnoj ili neinfektivnoj etiologiji, IL-8 je zbog svog brzog i snažnog kemotaksijskog učinka na neutrofile važan medijator u akutnom upalnom odgovoru (110). Zbog toga se, zajedno s IL-6, često koristi kao dijagnostički i prognostički biljeg u brojnim kliničkim stanjima sa sustavnim upalnim odgovorom (111).

## **1.4. Lidokain**

### **1.4.1. Uvodne napomene i povijesni pregled**

Lidokain je lijek koji se ubraja u skupinu amidnih lokalnih anestetika. Zbog sposobnosti blokade Na<sup>+</sup> kanala tradicionalno se primjenjuje za izvođenje lokalne i regionalne anestezije te kao intravenski antiaritmik Ib skupine, primarno za liječenje ventrikularne ektopije i ventrikularnih tahiaritmija. U novije vrijeme, sve češće se koristi kao sastavni dio multimodalnog liječenja akutnog poslijeoperacijskog bola. Negativna mu je strana sustavni toksični učinak koji ima prilikom povećanih koncentracija u cirkulaciji.

Lidokain su 1943. god. u Stockholmu sintetizirali kemičari Nils Löfgren i Bengt Lundqvist pod identifikacijskim imenom LL30 (112). Otkriven je kao novi lokalni anestetik jer se tada kao lijek izbora u tu svrhu koristio prokain. Na temelju rezultata prvih kliničkih istraživanja koje je proveo anesteziolog Torsten Gordh i prema podacima inicijalnog farmakološkog i toksikološkog izvještaja farmakologa Leonarda Goldberga, lidokain je patentiran u svibnju 1948. god. pod originalnim nazivom Xylocaine® i iste godine odobren za kliničku primjenu u Švedskoj, a zatim i u SAD-u. Njegova analgetska svojstva i aplikacija putem sustavnih kontinuiranih infuzija za ublažavanje boli u različitim patološkim stanjima, tijekom poroda i tijekom operativnih zahvata opisuje se već ranih 1950-ih godina (113).

### **1.4.2. Farmakologija i osobitosti primjene**

Sustavno primijenjen, lidokain se oko 60 – 80 % veže na proteine plazme, primarno na plazmatski protein akutne faze alfa-1-kiseli glikoprotein (114, 115). Metabolizira se oksidativnom N-dealkilacijom u jetri putem citokroma P450 u razne metabolite, od kojih dva zadržavaju farmakološku aktivnost, monoetilglicin-ksilidid (MEGX) i glicin-ksilidid (GX) (115). Izlučuje se bubrezima, uglavnom preko svojih metabolita, a manje od 10 % nepromijenjen urinom. Kod zdravih osoba, poluvijek eliminacije lidokaina iznosi između 1,5 - 2 sata, a stanja koja mogu izazvati njegovo produljenje su oštećena funkcija jetre i bubrega te

kongestivno zatajenje srca. Važno je naglasiti da je poluvijek eliminacije metabolita lidokaina znatno duži, zbog čega može doći do njihova nakupljanja i intoksikacije kod produljenih kontinuiranih infuzija, stoga se ne preporučuje prolongirana primjena dulje od 24 sata (116). U dostupnoj literaturi, najčešće opisivani način doziranja lidokaina obuhvaća intravenski bolus prije incizije 1 - 2 mg/kg te kontinuiranu infuziju 1 - 3 mg/kg/h u nastavku.

Plazmatske koncentracije sustavno apliciranog lidokaina određene su brzinom davanja te ukupnom količinom primijenjenog lijeka. Ciljne vrijednosti plazmatskih koncentracija lidokaina kreću se u terapijskom rasponu između 0,5 - 5 mcg/mL, a porast koncentracija iznad toga raspona već predstavlja rizik za nastanak kliničkih znakova intoksikacije (114). Pri plazmatskim razinama lidokaina od 15 mcg/mL dominira neurološka simptomatologija, dok kardiotoksičnost slijedi uglavnom kod razina viših od 21 mcg/mL (117). Kliničku sliku toksičnosti u početku obilježavaju senzorne i vizualne promjene prati nastanak konvulzija, da bi s daljnjim napredovanjem intoksikacije uslijedila depresija središnjih funkcija, poremećaji srčanog ritma i gubitak hemodinamske stabilnosti.

#### **1.4.3. Klinička svojstva i rezultati dosadašnjih istraživanja**

Zahvaljujući sposobnosti blokade Na<sup>+</sup> kanala, općepoznate i najčešće indikacije lidokaina su anestezija lokoregionalnog tkivnog područja i liječenje ventrikularnih aritmija. Anestetički učinak izaziva aplikacijom blizu živca ili živčanog snopa gdje reverzibilno blokira širenje akcijskog potencijala, a time i provođenje živčanih impulsa bolnog podražaja. Intravaskularno primijenjen ostvaruje antiaritmički učinak, izravnim utjecajem na Purkinjeova vlakna u kojima usporava provođenje impulsa i skraćuje trajanje akcijskog potencijala (114, 118).

Danas je sve više podataka koji opisuju široki spektar kliničkih učinaka parenteralnog lidokaina, što se dovodi u vezu s njegovim kompleksnim mehanizmom učinka i režimom primjene. Intravenski lidokain posjeduje protuupalna, analgetska, antihiperalgetska i prokinetička svojstva (119, 120). Velik broj *in vitro* i *in vivo* studija ukazuje i na njegove moguće povoljne učinke u usporavanju progresije tumorske bolesti (68, 121). Međutim, još uvijek nedostaje kliničkih ispitivanja i čvrstih dokaza koji bi potvrdili poboljšani onkološki ishod s njegovom perioperacijskom primjenom. Stoga se sve više provode randomizirana klinička istraživanja u kojima se ispituje potencijalni benefit sustavnog lidokaina u onkološkoj kirurgiji.

Protuupalni učinci lidokaina posljedica su utjecaja kojega ima na atenuaciju neuroupalnog odgovora i funkciju polimorfonuklearnih granulocita, makrofaga i monocita (53, 122). Inhibira

oslobađanje proupalnih citokina i superoksid aniona iz aktiviranih neutrofila i blokira njihovo nakupljanje na mjestu ozljede te, ovisno o dozi, smanjuje otpuštanje histamina iz mastocita i bazofila (117, 123 – 125). Također, značajno smanjuje i biosintezu i oslobađanje prostaglandina što uvelike pridonosi njegovom snažnom protuupalnom učinku (115, 117). Do sada je nekoliko kliničkih studija u abdominalnoj kirurgiji ispitivalo protuupalni učinak lidokaina. Sridhar i sur. (126) su određivali razine IL-6 i CRP-a kod različitih otvorenih abdominalnih kirurških zahvata i ustanovili značajno snižene razine u lidokainskoj skupini u odnosu na kontrolnu. U studiji koju su proveli Yardeni i sur. (127) na transabdominalnim histerektomijama, također je dokazana smanjena produkcija citokina IL-6 i IL-1RA s primjenom lidokaina. Prema istraživanju koje su proveli Song i sur. (128) u kojemu su se analizirale koncentracije IL-6, IL-8 i IL-1RA u serumu bolesnika podvrgnutih laparoskopskim kolecistektomijama, pronađene su smanjene razine IL-6 i IL-8 kod intervencije lidokainom, dok rezultati vezani uz IL-1RA nisu bili značajni.

Iako je antinociceptivni učinak lidokaina dugo poznat i jasno dokazan, točni mehanizam njegove analgetske aktivnosti još nije u potpunosti razjašnjen. Sugerira se da se radi o vrlo složenom učinku koji objedinjuje utjecaj na periferni i središnji živčani sustav kroz supresiju ektopičnih neuronskih izbijanja, protuupalni učinak te inhibiciju različitih receptora i ionskih kanala ovisno o dozi (129, 130). Eksperimentalni podaci ukazuju da su blokada voltažnih natrijevih kanala u kralježničnoj moždini i inhibicija muskarinskih kolinergičkih i N-metil-D-aspartat (engl. *N-methyl-D-aspartate*, *NMDA*) receptora najvećim dijelom odgovorni za antinociceptivna svojstva sustavnog lidokaina (129). Što se tiče njegovih antihiperalgetskih učinaka, smatra se da su oni posljedica supresije periferne i središnje senzitivacije koju lidokain izaziva svojom intrinzičnom protuupalnom aktivnošću sa smanjenom produkcijom proupalnih citokina, inhibicijom NMDA receptora i modulacijom glicinergičkog sustava (124, 129, 130). Više studija potvrdilo je pozitivni utjecaj kontinuiranih infuzija lidokaina u perioperacijskom okruženju kroz redukciju potrošnje opioidnih analgetika i adekvatniju kontrolu boli, ali indikativno je da im se učinkovitost razlikuje ovisno o vrsti izvođenog kirurškog postupka (123). Dokazano je da najbolji učinak imaju kod velikih operativnih zahvata u kolorektalnoj kirurgiji upravo zbog prednosti u pogledu kvalitetnije analgezije, ali i smanjenja učestalosti ileusa te bržeg poslijeoperacijskog oporavka (131). Međutim, detalji o mehanizmu učinka i optimalnom protokolu doziranja ostaju još uvijek otvoreno pitanje (132). Pored toga, kao dodatni benefit lidokaina, navodi se i njegov pozitivni utjecaj na ishode protokola ubrzanog oporavka nakon operacije (engl. *enhanced recovery after surgery*, *ERAS*) (120).



U kontekstu kirurške onkologije, eksperimentalne studije dokazale su nekoliko mehanizama kojima bi lidokain mogao imati supresivni učinak na invazivno-metastatsku kaskadu i progresiju tumora (121, 133 – 135). S obzirom da mehanički postupak operacije i prateće patofiziološke promjene čine povoljni milje za rasap tumorskih stanica, pretpostavljeni mehanizmi obuhvaćaju imunomodulacijski učinak na postojeći stresni odgovor, ali i izravni učinak na stanice tumora (90, 134). Pri klinički relevantnim plazmatskim koncentracijama, lidokain blokira voltažne natrijeve kanale malignih stanica involviranih u invaziju okolnog tkiva i proces metastaziranja te stimulira citotoksičnu aktivnost NK stanica, usmjerenih protiv staničnih linija solidnih tumora (133 – 135). Istodobno, inhibira aktivaciju enzima Src tirozin kinaze i ekspresiju međustaničnih adhezijskih molekula-1 (engl. *intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1*), čime ograničava adheziju neutrofila na endotelne stanice i pridonosi održavanju integriteta endotelne barijere, smanjujući na taj način mogućnost ekstravazacije CTCs tijekom resekcije tumorske mase (121, 135). Perioperacijske infuzije lidokaina utječu i na redukciju potreba za ostalim lijekovima korištenim u općoj anesteziji, kao što su inhalacijski anestetici i opiodi koji se povezuju s imunosupresivnim učinkom, poticanjem neovaskularizacije u tumoru i proliferacijom tumorskih stanica (134).

## **1.5. Ketamin**

### **1.5.1. Uvodne napomene i povijesni pregled**

Ketamin je lijek koji se ubraja u skupinu intravenskih anestetika. Inhibira NMDA receptore u središnjem živčanom sustavu i poglavito se koristi u anesteziji zbog hipnotičkog, analgetskog i amnestičkog učinka. Osim što je jedinstven po tome što uzrokuje disocijativnu anesteziju i učinkovitu analgeziju, od ostalih intravenskih anestetika se razlikuje i po svom specifičnom hemodinamskom profilu koji je karakteriziran porastom tlaka i frekvencije srca, što ga čini najracionalnijim mogućim izborom za anesteziju bolesnika u hitnim stanjima i stanjima šoka. Zbog potentnog analgetskog učinka te minimalne i prolazne respiracijske depresije siguran je i učinkovit adjuvant u multimodalnoj analgeziji za liječenje akutnog poslijeoperacijskog bola. Negativna mu je strana što inducira psihomimetičke reakcije poput halucinacija i delirija.

Ketamin je 1962. god. u Detroitu sintetizirao kemičar Calvin Lee Stevens pod inicijalnim nazivom CI-581 (136). Otkriven je kao strukturni analog i sigurnija alternativa fenciklidinu koji se tada ispitivao u svrhu anestezije pod tvorničkim imenom Sernyl. Iako se potvrdilo da fenciklidin ima anestetički potencijal, izazivao je izraženu ekscitaciju i produljeni delirij te se odustalo od njegove daljnje uporabe. Prva klinička istraživanja s ketaminom započela su u

kolovozu 1964. god. zahvaljujući farmakologu Edwardu Dominu i anesteziologu Guenteru Corsenu (137). Na temelju njihovih prijavljenih rezultata i dokumentiranih opažanja, ketamin je u formulaciji ketamin hidroklorida 1966. god. patentiran za kliničku primjenu kod ljudi pod imenom Ketalar. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) ga je u istoj indikaciji službeno odobrila 1970. god. nakon čega postaje anestetik izbora za liječenje vojnika tijekom rata u Vijetnamu, dok je dotadašnju primjenu imao u veterinarskoj medicini.

### **1.5.2. Farmakologija i osobitosti primjene**

Ketamin je dobro topljiv u mastima te se svega 20 – 50 % veže na proteine plazme, pri čemu jači afinitet ima za alfa-1-kiseli glikoprotein nego za albumine (138). Ekstenzivno se metabolizira u jetri, inicijalno N-demetilacijom putem citokroma P450 u aktivni metabolit norketamin koji se dalje metabolizira u dehidronorketamin (DHNK) i hidroksinorketamin (HNK). Primarni put eliminacije ketamina je bubrezima, približno 80 % u obliku glukuronida, 18 % preko svojih metabolita, a samo oko 2 % nepromijenjen (139). Naspram drugih intravenskih anestetika, ima kraći poluvijek eliminacije koji iznosi između 2 - 4 sata.

Ketamin je za kliničku uporabu dostupan u dva komercijalna pripravka, kao racemična smjesa i kao izdvojeni S(+)-izomer. U usporedbi s racematom koji sadrži jednake količine R(-)-ketamina i S(+)-ketamina, izdvojeni S(+)-ketamin ima približno četverostruko jači afinitet za NMDA receptore, gotovo dvostruko jača analgetska svojstva i manje nuspojave vezanih uz psihomotornu i kognitivnu disfunkciju (140). Može se aplicirati različitim putevima, ali u abdominalnoj kirurgiji prednost ima koncept primjene s intravenskom aplikacijom bolusa prije kirurške incizije i konkomitantnom kontinuiranom infuzijom u niskim, tj. subanestetičkim dozama. Prema postojećoj literaturi, najčešće korišteni način doziranja ketamina je bolus doza od 0,5 mg/kg i kontinuirana infuzija 0,12 – 0,25 mg/kg/h (89).

### **1.5.3. Klinička svojstva i rezultati dosadašnjih istraživanja**

Kao što je prije spomenuto, klasične indikacije ketamina obuhvaćaju izvođenje opće anestezije, proceduralnih sedacija i zbrinjavanje vitalno ugroženih bolesnika kod kojih je potrebno održati stabilnost kardiovaskularnih funkcija. Pored tih dobro znanih primjena i glavnog mehanizma učinka putem nekompetitivnog antagoniziranja NMDA receptora, ketamin ulazi u interakciju i s velikim brojem drugih receptorskih mjesta i ionskih kanala što proširuje njegovo područje primjene. U perioperacijskim uvjetima, danas se sve češće koristi kao sastavni dio multimodalne terapije zbog učinkovitosti u sprječavanju hiperalgezije i tolerancije inducirane

opiooidima (141). Dokazana analgetska i antihiperalgetska svojstva subanestetičkih doza ketamina čine ga učinkovitim lijekom za ublažavanje akutnog poslijeoperacijskog bola i prevenciju razvoja kroničnog bolnog sindroma (142). Nadalje, posjeduje i protuupalna svojstva koja ostvaruje izravnom interakcijom s imunostimulirajućim sustavom, ali i neizravno kao potentan analgetik. Potonje je posljedica interakcije neurološkog i imunostimulirajućeg sustava gdje nocicepcija uslijed operativnog zahvata potencira povećano oslobađanje proupalnih citokina i obratno (86, 143).

U eksperimentalnim je uvjetima dokazano da ketamin ima izravni protuupalni učinak na različitim razinama upalne kaskade imunostimulirajućeg odgovora, ali primarni učinak postiže kroz utjecaj na ravnotežu citokina (144). Welters i sur. (145) su *ex vivo* potvrdili da ketamin smanjuje aktivnost transkripcijskih faktora NF- $\kappa$ B i AP-1 te tako inhibira produkciju proupalnih medijatora, neovisno o  $\mu$ -opijatnim i NMDA-1 receptorima. Isti autori otkrili su i da ketamin smanjuje ekspresiju površinskih receptora CD11b i CD16, modulirajući na taj način prekomjernu fagocitnu aktivnost neutrofila. Iako su u eksperimentalnih modela potvrđene i neke negativne strane ketamina, uključujući neurotoksični i prooksidativni učinak tijekom neurorazvojnog razdoblja s posljedičnim psihotičnim poremećajima, važno je napomenuti da ti rezultati nisu značajni u kliničkom okruženju gdje se ketamin daje u preporučenim dozama za poslijeoperacijsku analgeziju (146 – 148). U jednoj prospektivnoj studiji, u kojoj su uključeni samo abdominalni kirurški bolesnici, primjena malih doza ketamina rezultirala je smanjenim izlučivanjem IL-6 i TNF- $\alpha$  te nepromijenjenim vrijednostima IL-2 u odnosu na prijeoperacijske uzorke (143).

Analgetska svojstva ketamina pripisuju se, prije svega, izravnoj inhibiciji NMDA receptora, a u manjoj mjeri i aktivaciji opioidnih receptora (139, 141). Poslijeoperacijski antinocicepcijski učinak manifestira kroz više načina. Među najvažnijima se ističu modulacija periferne transmisije i središnjeg procesuiranja boli, produljeni analgetički učinak na rezidualni bol i potenciranje opioidne analgezije (149 – 151). Na temelju do sada objavljene literature, primjena niskih doza ketamina umanjuje potrošnju opioida u prosjeku za 40 %, smanjuje intenzitet bola i povećava vrijeme do prvog zahtjeva za dodatnim analgetikom uz najveću učinkovitost kod bolnih kirurških zahvata poput onih na gornjem abdomenu i toraksu (148, 150, 152). Njegova uloga kao potentnog analgetika potvrđena je i u kliničkoj studiji na velikim abdominalnim operacijama, gdje su Zakine i sur. (153) primijenili kontinuiranu intraoperacijsku infuziju ketamina koju su nastavili narednih 48 sati po završetku zahvata. Na kraju istraživanja

zabilježena je značajno niža potrošnja morfija s manjom učestalošću javljanja mučnine, a bez psihijatrijskih nuspojava vezanih uz ketamin.

Iako su prethodno navedene eksperimentalne i kliničke studije dokazale protuupalni i analgetski učinak pojedinačne primjene i lidokaina i ketamina, do sada nije objavljeno niti jedno istraživanje koje je procijenilo kombinirane učinke oba anestetika u kolorektalnoj kirurgiji.

## **2. HIPOTEZA**

Kombinacija intravenske primjene lidokaina i ketamina tijekom otvorenog operativnog zahvata resekcije kolorektalnog karcinoma smanjuje serumsku koncentraciju reaktanata akutnog upalnog odgovora, ima povoljniji analgetski učinak te utječe na brži poslijeoperacijski oporavak u odnosu na njihovu pojedinačnu primjenu ili na placebo.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj ovoga istraživanja bio je istražiti učinke intraoperacijske intravenske primjene anestetika lidokaina i ketamina, zasebno i u kombinaciji, na akutni upalni odgovor, analgeziju i poslijeoperacijski oporavak kod bolesnika podvrnutih otvorenoj resekciji kolorektalnog karcinoma.

Primarni cilj istraživanja je ispitati učinke intraoperacijske intravenske primjene lidokaina i ketamina, zasebno i u kombinaciji, na akutni upalni odgovor praćenjem razina leukocita i serumskih koncentracija IL-6, IL-8 i CRP-a u definiranim vremenskim točkama mjerenja.

Sekundarni ciljevi istraživanja su ispitati učinke intraoperacijske intravenske primjene lidokaina i ketamina, zasebno i u kombinaciji, na analgeziju i poslijeoperacijski oporavak praćenjem:

1. potrošnje opioidnih analgetika tijekom trajanja operativnog zahvata
2. kontrole poslijeoperacijskog bola
3. kumulativne potrošnje analgetika unutar prvih 48 sati nakon operacije
4. oporavka funkcije crijeva
5. prisutnosti poslijeoperacijske mučnine i povraćanja
6. duljine boravka u jedinici intenzivne medicine
7. duljine trajanja hospitalizacije.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Studija je dizajnirana kao prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo i placebo kontrolirano kliničko istraživanje s  $2 \times 2$  faktorijalnim dizajnom (119, 154). Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu (broj odobrenja: 2018/2210-1 od 24. listopada 2018. god.) i Etičko povjerenstvo Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek (klasa: 602-04/18-08/07, ur. broj: 2158-61-07-18-145 od 10. prosinca 2018. god.). Ispitivanje je registrirano na ClinicalTrials.gov pod naslovom “The Anti-inflammatory Effect of Anesthetics in Abdominal Surgery“ (identifikacijski broj: NCT03821545 od 30. siječnja 2019. god.), a registracija se može pronaći na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03821545>.

Istraživanje je provedeno kao monocentrična prospektivna studija u razdoblju od veljače 2019. do listopada 2020. god. na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i Zavodu za abdominalnu kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Uzorci krvi obrađeni su u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KB Dubrava Zagreb. U istraživanje su uključeni bolesnici podvrgnuti operativnom zahvatu kolorektalne resekcije otvorenim pristupom koji su dragovoljno pristali na sudjelovanje u istome i isto potvrdili svojim potpisom. Svi postupci u sklopu studije provedeni su sukladno Helsinškoj deklaraciji.

Početni odabir ispitanika obavljen je na Zavodu za abdominalnu kirurgiju KB Dubrava Zagreb. Odabir se vršio između bolesnika predviđenih za elektivno kirurško liječenje tumorske tvorbe anatomske lokalizirane u području debelog crijeva, koja je potvrđena gastroenterološkom obradom, a indikacija za operaciju postavljena od strane abdominalnog kirurga. Po primitku u bolnicu, bolesnici su pregledani i prijeoperacijski optimizirani od strane anesteziologa. Tijekom hospitalizacije, a prije predviđenog operativnog zahvata, istraživač je obavio razgovor o istraživanju i pozvao ispitanika na sudjelovanje. Tijekom razgovora, svakog bolesnika se adekvatno upoznao sa svim aspektima istraživanja i jasno objasnilo da je sudjelovanje dragovoljno i anonimno te da u bilo kojem trenutku mogu odustati od istraživanja bez ikakvih posljedica. Oni koji su pristali sudjelovati u istraživanju potpisali su informirani pristanak. Podaci o ispitanicima su šifrirani i nisu dostupni u druge svrhe, osim za potrebe ovoga istraživanja. Nakon prikupljanja podataka provedena je njihova statistička obrada.

Kriteriji za uključivanje ispitanika u studiju:

- elektivni operativni zahvat otvorenim pristupom
- dijagnostički verificirana tumorska tvorba debelog crijeva
- života dob minimalno 18 godina do najviše 75 godina
- bolesnici čiji je fizikalni status prema klasifikaciji Američkog udruženja anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists, ASA*) procijenjen I, II ili III stupnja.

Kriteriji za isključivanje ispitanika iz studije:

- kontraindikacije na ispitivane anestetike (lidokain i ketamin)
- hitni operativni zahvat
- planirana lokalna ili regionalna anesteziološka tehnika
- trudnice i dojilje
- bolesnici sa značajnim psihijatrijskim poremećajima koji su na kontinuiranoj terapiji psihijatrijskim lijekovima i nesuradljivi bolesnici
- ovisnost o narkoticima i alkoholu
- kronična terapija kortikosteroidima ili imunosupresivna terapija
- kronična uporaba opioidnih analgetika
- značajno oštećenje jetrene funkcije gdje su razine aspartata aminotransferaze (AST) i/ili alanin aminotransferaze (ALT) 5 - 15 puta veće od gornje granice (155)
- teški poremećaj funkcije bubrega gdje je brzina glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate, GFR*)  $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (156)
- srčano zatajenje s reduciranom ejectiveskom frakcijom (engl. *ejection fraction, EF*) lijeve klijetke  $\leq 40 \%$
- maligni poremećaji srčanog ritma
- sepsa ili višestruko organsko zatajenje
- opstrukcija crijeva zbog koje je potrebno prethodno postavljanje nazogastrične sonde
- upalna bolest crijeva
- prethodna laparotomija unutar 3 mjeseca
- primjena antibiotika iz bilo kojega razloga unutar prethodna 2 tjedna.

Kriteriji za isključivanje tijekom operativnog zahvata:

- ekstenzivni kirurški zahvat koji zbog intraoperacijskog nalaza obuhvaća neplaniranu i puno složeniju kiruršku intervenciju, osobito na ostalim organskim sustavima
- trajanje operacije  $> 4$  sata (6)



- odustajanje od planiranog kirurškog zahvata zbog intraoperacijski ustanovljene proširenosti osnovne bolesti
- hemodinamska nestabilnost koja zahtijeva opsežnu volumnu nadoknadu ili potporu inotropnim i vazopresornim lijekovima.

Kriteriji za isključivanje nakon operativnog zahvata:

- nastanak kirurških komplikacija unutar 7 dana od operativnog zahvata
- patohistološkom dijagnozom intraoperacijskog kirurškog materijala nije potvrđen nalaz karcinoma.

Ispitanici su alocirani u četiri istraživačke skupine procesom randomizacije koji je proveden metodom dodjele slučajnih brojeva uz pomoć računalnog programa ([www.randomizer.org](http://www.randomizer.org)). Randomizaciju je obavio stariji anesteziolog koji nije sudjelovao u daljnjoj provedbi istraživanja. Alokacije ispitanika s uputama o vrsti agensa i načinu pripreme, ovisno o dodijeljenoj skupini, bile su zapečaćene u sekvencijalno numeriranim neprozirnim omotnicama. Kako bi se osigurala „zaslijepljenost“ ili maskiranje prema istraživaču i ispitanicima, omotnice je otvarao samo anesteziološki tehničar odgovoran za pripremu odgovarajućih šprica potrebnih za primjenu bolusa i kontinuiranih infuzija. Isti anesteziološki tehničar nije bio ni na bilo koji drugi način uključen u istraživanje. Istraživač, anesteziološki i kirurški tim zajedno s ostalim medicinskim osobljem koje je sudjelovalo u liječenju i prikupljanju podataka, kao ni sami ispitanici, nisu znali primjenjuje li se neki od ispitivanih lijekova, njihova kombinacija ili placebo odnosno kojoj skupini ispitanik pripada.

#### 4.2. Ispitanici

Ispitanici u ovoj studiji bili su bolesnici podvrgnuti elektivnom otvorenom operativnom zahvatu kirurške resekcije kolorektalnog karcinoma, liječeni na Zavodu za abdominalnu kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Istraživanjem su bili obuhvaćeni bolesnici oba spola, u dobi od  $18 \leq 75$  godina tijekom razdoblja od 27. veljače 2019. do 13. listopada 2020. godine.

Po primitku bolesnika u bolnicu i nakon kliničkog pregleda te detaljnog uvida u medicinsku dokumentaciju, učinjena je provjera kriterija uključivanja i isključivanja. Selekciju, informiranje o istraživanju i prikupljanje ispitanika proveo je istraživač. Svim bolesnicima s ispunjenim kriterijima uključivanja i potpisanim informiranim pristankom koji su bili planirani za elektivni otvoreni kolorektalni operativni zahvat, dodijeljen je broj protokola pod kojim su vođeni tijekom provedbe istraživanja. Nakon toga, alocirani su prema računalno generiranoj randomizacijskoj tablici u jednu od četiri istraživačke skupine (3 intervencijske i 1 kontrolnu),

ovisno o tome jesu li primili samo jedan ispitivani lijek, kombinaciju oba ispitivana lijeka ili placebo:

1. lidokain i ketamin
2. lidokain i placebo
3. ketamin i placebo
4. placebo i placebo.

Na dan operacije, anesteziološki tehničar odgovoran za pripremu odgovarajućih otopina, provjerio je broj protokola i prema uputi u zapečaćenoj omotnici pripremio potrebne šprice i infuzijske pumpe Perfusor® Space (*B. Braun, Melsungen, Njemačka*), bez otkrivanja sadržaja istraživaču. Lidokain (*Lidokainklorid B. Braun; B. Braun, Melsungen, Njemačka*) je primijenjen intravenski u bolus dozi od 1,5 mg/kg pet minuta nakon indukcije opće anestezije, zatim u kontinuiranoj infuziji 2 mg/kg/h pet minuta prije kirurške incizije sve do završetka operativnog zahvata. Ketamin (*Ketanest®S; Pfizer, Puurs, Belgija*) je primijenjen intravenski u bolus dozi od 0,5 mg/kg pet minuta nakon indukcije opće anestezije, zatim u kontinuiranoj infuziji 0,2 mg/kg/h pet minuta prije kirurške incizije sve do završetka operativnog zahvata. Bolus i kontinuirana infuzija placeba (0,9 % NaCl) primijenjeni su istim volumenom i protokolom kao gore navedeni anestetici.

U svrhu maskiranja sinkroniziranog sa skupinom koja je primila kombinaciju lidokaina i ketamina, svaki bolesnik je primio intravenski dva bolusa i dvije kontinuirane infuzije. Stoga se u skupini koja je primala samo lidokain odnosno samo ketamin, uz osnovne anestetike konkomitantno aplicirao i placebo, a u kontrolnoj skupini dupli placebo. Izgled šprica za bolusnu primjenu kao i za kontinuiranu infuziju oba anestetika i placeba bio je vizualno identičan jer su svi prozirne i bezbojne tekućine. Protokol primjene supstanci za svakog ispitanika bio je unaprijed standardiziran, dan prije operacije, na način da se volumen bolusa (mL) i brzina kontinuirane infuzije (mL/h) izračunala istovjetno za sve četiri skupine. Po završetku studije, odnosno nakon što su prikupljeni svi podaci, otkrivene su lozinke svakog ispitanika te se neposredno prije statističke analize saznalo kojim su skupinama pripadali randomizirani bolesnici.

Analiza snage testa za linearnu regresiju provedena je a priori da otkrije srednju veličinu učinka s Cohenovim  $f^2 = 0,15$ . Veličina uzorka izračunata je primjenom odgovarajuće korigirane Bonferroni razine od ,05/8 (usporedbe 8 primarnih ishoda). Da bi snaga testa bila 80 %, provedena analiza pokazala je kako je u ovome istraživanju dovoljno imati 78 bolesnika s

kolorektalnim karcinomom. Kako bi se kompenzirao potencijalni gubitak ispitanika od 20 % zbog kriterija isključivanja ili odustajanja, u studiju je uključeno ukupno 94 bolesnika. Za izračun statističke snage korišten je program G\*Power (inačica 3.1.9.7., Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Njemačka).

### 4.3. Metode

#### 4.3.1. Kirurški zahvat

Svi učinjeni operativni zahvati izvedeni su otvorenim kirurškim pristupom, a obuhvaćali su resekciju različitih segmenata debelog crijeva, bilo s kreiranjem anastomoza ili formiranjem privremenih odnosno trajnih stoma, po nahodanju operatera. Kod izvođenja kontinuitetnih operacija, anastomoze su kreirane ili ručnim šivanjem ili uporabom staplera. Kirurški tim koji je izvodio navedene operacije, bio je sastavljen od jednako iskusnih kirurga (svaki kirurg u prosjeku je obavio više od 100 otvorenih kolorektalnih resekcija).

Dan prije operacije svi su bolesnici podvrgnuti mehaničkoj pripremi crijeva (bez peroralne primjene antibiotika), a na dan operacije, nakon indukcije opće anestezije i prije početka kirurškog zahvata, intravenski su dobili standardiziranu antimikrobnu profilaksu cefazolinom 1 g (*Cefazolin Alpha Medical; Alpha Medical, Zagreb, Hrvatska*) i metronidazolom 500 mg (*Metronidazol B. Braun; B. Braun, Melsungen, Njemačka*). Rutinski je tijekom operativnog zahvata svim bolesnicima postavljena nazogastrična sonda (*Tik, Kobarid, Slovenija*) koja je pozicionirana pod kontrolom kirurga, zatim fiksirana u namještenom položaju sve do pojave crijevne peristaltike.

#### 4.3.2. Anesteziološki protokol

Svi su bolesnici kao premedikaciju primili midazolam 0,08 mg/kg i.m. (*Midazolam B. Braun; B. Braun, Melsungen, Njemačka*) 30 minuta prije anesteziološke indukcije. Za indukciju opće anestezije primijenjen je midazolam 2 - 5 mg i.v., sufentanil 0,5 mcg/kg i.v. (*Sufentanil Renaudin; Laboratoire Renaudin, Ixassou, Francuska*), propofol 1,5 - 2 mg/kg i.v. (*Propofol; Fresenius Kabi, Graz, Austrija*), a za neuromišićnu blokadu rokuronij 0,6 mg/kg i.v. (*Esmeron®; N.V. Organon, Oss, Nizozemska*). Nakon endotrahealne intubacije, bolesnici su bili priključeni na mehaničku ventilaciju anesteziološkog aparata Dräger Perseus® A500 (*Dräger, Lübeck, Njemačka*) s parametrima ventilacije: dišni volumen 7 - 10 mL/kg, frekvencija disanja 12 u minuti uz regulaciju vrijednosti parcijalnog tlaka CO<sub>2</sub> u izdahnutom zraku (engl. *end-tidal CO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub>*) između 35 i 45 mmHg. Anestezija je održavana smjesom kisika i zraka u omjeru

35 : 65 %, inhalacijskim anestetikom sevofluranom (*Sevorane®; AbbVie, Campoverde di Aprilia, Italija*) te suplementacijskim bolus dozama midazolama, sufentanila i rokuronija. Sevofluran i bolusi midazolama su titrirani prema brojčanim vrijednostima bispektralnog indeksa (engl. *bispectral index, BIS*) između 40 i 60 praćenih na monitoru BIS™ Complete 2-Channel Monitor (*Covidien, Dublin, Irska*). Sufentanil je titriran prema održavanju vrijednosti hemodinamskih parametara (srednjeg arterijskog tlaka i frekvenciji srca) unutar  $\pm 20$  % od početnih vrijednosti. Za mišićnu relaksaciju, ponavljane su prema potrebi inkrementalne doze rokuronija (0,1 mg/kg i.v.). Otopine za intravensku nadoknadu volumena bile su zagrijane do 37° C. Na kraju zahvata, s postavljanjem zadnjeg kirurškog šava na kožu, prekinuta je primjena inhalacijskog anestetika sevoflurana i svim bolesnicima je primijenjeno 5 mg i.v. midazolama i 10 mg i.v. rokuronija, nakon čega su bili transportirani u jedinicu intenzivne medicine (JIM). U JIM-u je mehanička ventilacija nastavljena na ventilatoru Dräger Evita® Infinity® V500 (*Dräger, Lübeck, Njemačka*) sve do potpunog buđenja bolesnika i ekstubacije. Prije uklanjanja tubusa, bolesnik je imao zadovoljene kriterije budnosti i oporavka mišićne snage: otvaranje očiju, izvršavanje naredbi i stisak šake.

Nadzor bolesnika tijekom operacije sastojao se od elektrokardiografije (EKG) u 3 odvoda, neinvazivnog mjerenja arterijskog krvnog tlaka oscilometrijskom metodom u 5-minutnim intervalima, pulsne oksimetrije, kapnografije i BIS-monitoringa. Svim bolesnicima postavljen je BD Arterial Cannula kateter (*Becton Dickinson, Sandy, Utah, SAD*) u radijalnu arteriju za slučaj potrebe direktnog, invazivnog mjerenja arterijskog krvnog tlaka kontinuirano sa svakim srčanim otkucajem. Praćeni su sljedeći parametri:

- frekvencija srca (engl. *heart rate, HR*)
- vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog krvnog tlaka (engl. *systolic/diastolic arterial blood pressure, SBP/DBP*)
- vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka (engl. *mean arterial pressure, MAP*)
- saturacija periferne krvi kisikom (engl. *peripheral oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>*)
- parcijalni tlak CO<sub>2</sub> u izdahnutom zraku (ETCO<sub>2</sub>)
- vrijednosti bispektralnog indeksa (BIS).

Prema načelima dobre kliničke prakse, tijekom trajanja kirurškog zahvata, detaljno je dokumentirano vođenje standardnog anesteziološkog postupka koji je bio isti za svakog bolesnika. Nakon završetka operacije, na postojećoj anesteziološkoj listi, evidentirani su svi podaci o učinjenim anesteziološkim postupcima (primjena vazoaktivnih lijekova, nadoknada volumena, transfuzija), kirurškom zahvatu (trajanje i ekstenzivnost operativnog zahvata) i

eventualnim neželjenim događajima (nuspojave vezane uz ispitivane anestetike, hemodinamska nestabilnost).

Gubici intravaskularnog volumena zbog prijeoperacijskog gladovanja nadoknađeni su kristaloidnim otopinama u dozi od 10 mL/kg u prvih sat vremena operacije, a nakon toga 10 mL/kg/sat sve do završetka operacije kako bi se održala euvolemija (157, 158). Ukoliko je bilo potrebno, ovisno o hemodinamskim pokazateljima (srednji arterijski tlak < 60 mmHg, frekvencija srca > 100/min), infundirani su koloidi u količini od 500 mL. Odluka o transfuziji temeljila se na procjeni intraoperacijskog krvarenja i razini hemoglobina. S obzirom da je rizik nastanka poslijeoperacijskog upalnog odgovora ovisan o dozi transfundirane krvi, transfuzija je bila ograničena na  $\leq 2$  doze koncentrata eritrocita (159). Vođenje anestezije i sve anesteziološke postupke izvodio je isti tim iskusnih anesteziologa.

Iza neposrednog poslijeoperacijskog boravka u JIM-u u trajanju od jednog dana, nastavak praćenja i liječenja bolesnika izvršen je na odjelu abdominalne kirurgije. Proširenost neoplazme odnosno stadij bolesti prema TNM klasifikaciji tumora utvrđen je na temelju patohistološke analize reseciranog intraoperacijskog materijala i dokumentiran naknadno po prispijeću patohistološkog nalaza. Po uspostavljenoj pasaži crijeva, urednom cijeljenju rane, mobilizaciji i poslijeoperacijskom tijeku bez komplikacija, bolesnici su otpušteni iz bolnice.

### 4.3.3. Laboratorijska mjerenja

Za procjenu protuupalnog učinka pojedinačne primjene ispitivanih anestetika, lidokaina i ketamina odnosno njihove kombinacije, na akutni upalni odgovor izazvan kirurškom ozljedom, određivana je dinamika sljedećih upalnih markera u krvi:

- leukocita ( $\times 10^9/L$ )
- IL-6 (pg/mL)
- IL-8 (pg/mL)
- CRP-a (mg/L).

Uzorci krvi uzimani su od bolesnika sukladno hrvatskim nacionalnim preporukama za uzorkovanje venske krvi (160). Uzorci venske krvi za leukocite i IL-8 prikupljeni su u BD Vacutainer® K<sub>3</sub>EDTA (engl. *ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA*) spremnike od 3 mL (*Becton Dickinson, Plymouth, UK*), a za CRP i IL-6 u BD Vacutainer®CAT serumske spremnike s aktivatorom zgrušavanja od 10 mL (*Becton Dickinson, Plymouth, UK*). Uzorkovanje je bilo protokolirano u sljedećim vremenskim točkama: neposredno prije indukcije opće anestezije, 12 sati i 36 sati nakon završetka operativnog zahvata.

Venska krv koja je prikupljena za određivanje leukocita analizirana je odmah nakon uzorkovanja na hematološkom analizatoru Advia 2120i (*Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, New York, SAD*). Nakon analize leukocita, K<sub>3</sub>EDTA spremnici su centrifugirani pomoću centrifuge Rotina 380 R (*Hettich Lab Technology, Tuttlingen, Njemačka*) 10 minuta na 2000 x g. Dva alikvota od 500 µl plazme zamrznuta su na -20° C do analize. Serumski spremnici ostavljeni su 30 minuta na sobnoj temperaturi kako bi se dovršio proces zgrušavanja, nakon čega su centrifugirani 10 minuta na 2000 x g. Dva alikvota od 500 µl seruma zamrznuta su na -20° C do analize.

CRP je analiziran na AU2700 i AU5800 automatskim analizatorima (*Beckman Coulter, Inc., Brea, California, SAD*) metodom imunoturbidimetrije. IL-6 i IL-8 su analizirani komercijalno dostupnim ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA*) testovima (*DRG Instruments GmbH, Marburg, Njemačka*) na analizatoru BEP 2000 Advance® System (*Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Njemačka*), sukladno uputama proizvođača. ELISA testovi koji su se koristili imaju deklarirane analitičke raspone koncentracija citokina: 0 - 2087 pg/mL za IL-6 i 0 - 1750 pg/mL za IL-8. Proizvođač deklarira za IL-6 koeficijent varijacije za preciznost unutar serije u rasponu od 4,2 % (pri 147 pg/mL) do 4,3 % (pri 623 pg/mL), a za IL-8 u rasponu od 3,2 % (pri 102 pg/mL) do 3,6 % (pri 227 pg/mL). Koeficijent varijacije za preciznost između serija za IL-6 kreće se u rasponu od 4,4 % (pri 114 pg/mL) do 5,4 % (pri 270 pg/mL), a za IL-8 u rasponu od 8,6 % (pri 150 pg/mL) do 13,1 % (pri 442 pg/mL).

#### 4.3.4. Praćenje utjecaja na kontrolu bola i potrošnju analgetika

Intenzitet bola mjeren je vizualno analognom ljestvicom (engl. *visual analog scale, VAS*). Razina bola prema VAS ljestvici određena je linijom od 10 cm s početnom vrijednošću 0 (nema bola) i krajnjom vrijednošću 10 (najjači mogući bol). Tijekom prijeoperacijskog pregleda, bolesnike se upoznao s korištenjem VAS ljestvice i objasnio način kojim će na bodovnoj ljestvici označiti mjesto koje će po njihovoj procjeni odgovarati jačini doživljaja bola. Intenzitet bola VAS ljestvicom evaluiran je 2, 4, 12, 24, 36 i 48 sati nakon završetka operativnog zahvata.

Poslijeoperacijska analgezija provodila se na temelju standardiziranog algoritma. Po dolasku u JIM, svi su bolesnici dobili petidin 1 – 1,5 mg/kg i.m. (*Dolantin®; Sanofi-Aventis, Frankfurt am Main, Njemačka*) u svrhu ublažavanja inicijalnog akutnog poslijeoperacijskog bola. Dodatni analgetici aplicirani su prema VAS ljestvici gdje se kao prag primjene koristila bodovna ocjena od strane bolesnika  $VAS \geq 4$ . Ako su bolovi perzistirali i dalje nakon 30 minuta, primijenjen je

drugi analgetik dok se nije postigla ocjena VAS < 4. U svih bolesnika kupiranje bola je bilo osigurano istovjetnom kombinacijom lijekova za analgeziju: ketoprofena (*Ketonal*; *Lek Pharmaceuticals, Ljubljana, Slovenija*), metamizola (*Alkagin®*; *Alkaloid-INT, Ljubljana – Črnuče, Slovenija*) i paracetamola (*Paracetamol Kabi; Fresenius Kabi, Graz, Austrija*).

Kumulativna potrošnja opioidnih analgetika tijekom kirurškog zahvata kao i svih ostalih analgetika u 48-satnom poslijeoperacijskom razdoblju detaljno je evidentirana. Ukupna intraoperacijska potrošnja sufentanila zabilježena je na anesteziološkoj listi po završetku operacije, dok su ukupne količine svih ostalih analgetika, zajedno s vrstom i vremenima primjene, zabilježeni na terapijskim listama JIM-a tijekom prva 24 sata i odjela abdominalne kirurgije tijekom narednih 24 sata nakon operacije.

#### 4.3.5. Praćenje oporavka bolesnika

Klinički oporavak bolesnika pratio se u jedinici intenzivne medicine i na odjelu abdominalne kirurgije sve do otpusta bolesnika iz bolnice. Osim ranije spomenutih laboratorijskih mjerenja i praćenja kontrole boli s potrošnjom analgetika, u JIM-u su se još dodatno prikupljali podaci o duljini vremena provedenog na mehaničkoj ventilaciji, pojavnosti poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (engl. *postoperative nausea and vomiting, PONV*), oporavku funkcije crijeva i duljini boravka u JIM-u.

Prisutnost poslijeoperacijske mučnine i povraćanja provjeravala se prema upitu i nadzoru bolesnika. U slučajevima da su poslijeoperacijska mučnina ili povraćanje bili prisutni, svaki bolesnik je primio 6,5 mg i.v. tietilperazina (*Torecan®; Krka, Novo mesto, Slovenija*), iza čega je, ukoliko je to bilo potrebno, uslijedilo 10 mg i.v. metoklopramida (*Chlorhydrate de Metoclopramide Renaudin; Laboratoire Renaudin, Ixassou, Francuska*). Svaka potreba za primjenom antiemetika smatrana je pozitivnim odgovorom.

Povratak gastrointestinalne funkcije, nakon kolorektalne resekcije, pratio se vremenski u satima do pojave prve peristaltike. Dan prije operacije, bolesnicima je bilo napomenuto da zapamte kada će osjetiti prvu pojavu rada crijeva nakon operativnog zahvata. Provjeru pojave crijevne peristaltike je tri puta dnevno vršio tim liječnika zadužen za liječenje bolesnika u JIM-u. Definitivna potvrda povratka crijevnog motiliteta određena je na temelju anamnestičkih podataka bolesnika, auskultacije čujnosti crijevnih zvukova tijekom 30 sekundi i vizualizacije peristaltike korištenjem ultrazvučnog aparata Aloka Prosound Alpha 6 (*Hitachi Aloka Medical, Ltd, Tokyo, Japan*).

Na odjelu abdominalne kirurgije, uz kontinuitet nadzora nad laboratorijskim nalazima, analgezijom i oporavkom gastrointestinalne funkcije, praćen je i potencijalni nastanak kirurških komplikacija te duljina trajanja hospitalizacije. Svi su potrebni podaci arhivirani prema protokolu ustanove KB Dubrava i dokumentirani, ovisno o vrsti praćenog parametra ili na evidencijskim listama JIM-a i odjela abdominalne kirurgije ili su zabilježeni u bolničkom informacijskom sustavu (BIS-u).

#### 4.3.6. Statističke metode

Za provjeru distribucije kontinuiranih podataka (dob, indeks tjelesne mase [ITM], trajanje operacije, gubitak krvi, nadoknada volumena i upalni markeri prije operacije) korišteni su pokazatelji asimetrije (koeficijent asimetrije i koeficijent spljoštenosti) zajedno s vizualnom inspekcijom histograma. Prema rezultatima testa nije pronađeno veće odstupanje od normalne distribucije (tj. koeficijenti asimetrije i spljoštenosti nisu premašili vrijednost veću od  $\pm 4$ ), osim kod gubitka krvi, gdje je primijenjena logaritamska transformacija i kod vrijednosti CRP-a, IL-6 i IL-8, stoga su ove varijable tretirane kao nenormalno distribuirane varijable. Normalno distribuirane kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina ( $\pm$  standardna devijacija [SD]), a nenormalno distribuirane varijable kao medijan (interkvartilni raspon [IQR]). Kategorijske varijable (spol i ASA fizikalni status) izražene su kao frekvencije i udjeli pojedinih kategorija (postotci). Varijacije u osnovnim podacima između intervencija uspoređene su korištenjem apsolutne standardizirane razlike (engl. *absolute standardized difference, ASD*), a varijable s  $ASD > 0,49$  smatrane su neuravnoteženima (119).

Glavni učinci lidokaina i ketamina te njihove interakcije na upalne markere (broj leukocita, CRP, IL-6, IL-8) procijenjeni su linearnom regresijskom analizom. Istovjetni model je bio prikladan i za procjenu učinaka na analgeziju i poslijeoperacijski oporavak, osim za intenzitet bola mjereno vizualno analognom ljestvicom i PONV koji je kategorijska varijabla. Za linearni regresijski model zadovoljene su pretpostavke nezavisnosti, homoskedastičnosti i normalnosti reziduala. U regresijsku analizu uključen je  $2 \times 2$  faktorijalni dizajn (intervencija lidokainom nasuprot intervenciji bez lidokaina [faktor 1] i intervencija ketaminom nasuprot intervenciji bez ketamina [faktor 2]) (161). Učinjenom analizom procijenjeni su učinci svakog faktora na ispitivani ishod preklapanjem nad drugim faktorom. Sukladno tomu, procjena glavnih učinaka lidokaina učinjena je usporedbom između 2 skupine koje su primile lidokain (intervencija lidokainom [bilo samostalno s placebo ili u kombinaciji s ketaminom]) s druge 2 skupine koje ga nisu primile uopće (intervencija bez lidokaina [bilo ketamin s placebo ili dupli placebo]).



Na isti je način prikazana i procjena glavnih učinaka ketamina gdje su uspoređene 2 skupine koje su primile ketamin (intervencija ketaminom [bilo samostalno s placebo ili u kombinaciji s lidokainom]) s druge 2 skupine koje ga nisu primile (intervencija bez ketamina [bilo lidokain s placebo ili dupli placebo]). Prezentacija  $2 \times 2$  faktorijalnog dizajna prema intervencijama i odgovarajućim kontrolama u našem istraživanju prikazana je u Tablici 4.1.

Tablica 4.1. Koncept  $2 \times 2$  faktorijalnog dizajna u našem istraživanju.

		KETAMIN		UKUPNO
		DA	NE	
LIDOKAIN	DA	21	21	42
	NE	21	19	40
	UKUPNO	42	40	82

Vremena varijabli primarnog cilja modelirana su korištenjem zasebnih modela za svaku vremensku točku (12 sati, 36 sati). Povezanost između VAS bodovnih ocjena tijekom vremena i primijenjene intervencije evaluirana je korištenjem linearnog modela mješovitih učinaka s autoregresivnom korelacijskom strukturom unutar subjekta (162). Inicijalno, uspoređeno je nekoliko opcija modela (model mješovitih učinaka s ispitanikom kao slučajnim učinkom i modeli mješovitih učinaka s različitim korelacijskim strukturama unutar subjekta). Za izgradnju modela odabrana je autoregresijska korelacijska struktura prvog reda (AR[1]), jer je imala najnižu vrijednost Akaike informacijskog kriterija. Vrijeme, tretman i njihova interakcija u model su uključeni kao fiksni učinci. Za procjenu glavnih učinaka lidokaina i ketamina te njihove interakcije na PONV, koji je izražen u frekvencijama i postocima u kontingencijskim tablicama, korišten je Pearsonov  $\chi^2$  (hi-kvadrat) test. Multiplikativna interakcija između lidokaina i ketamina analizirana je uvođenjem pojma interakcije u model.

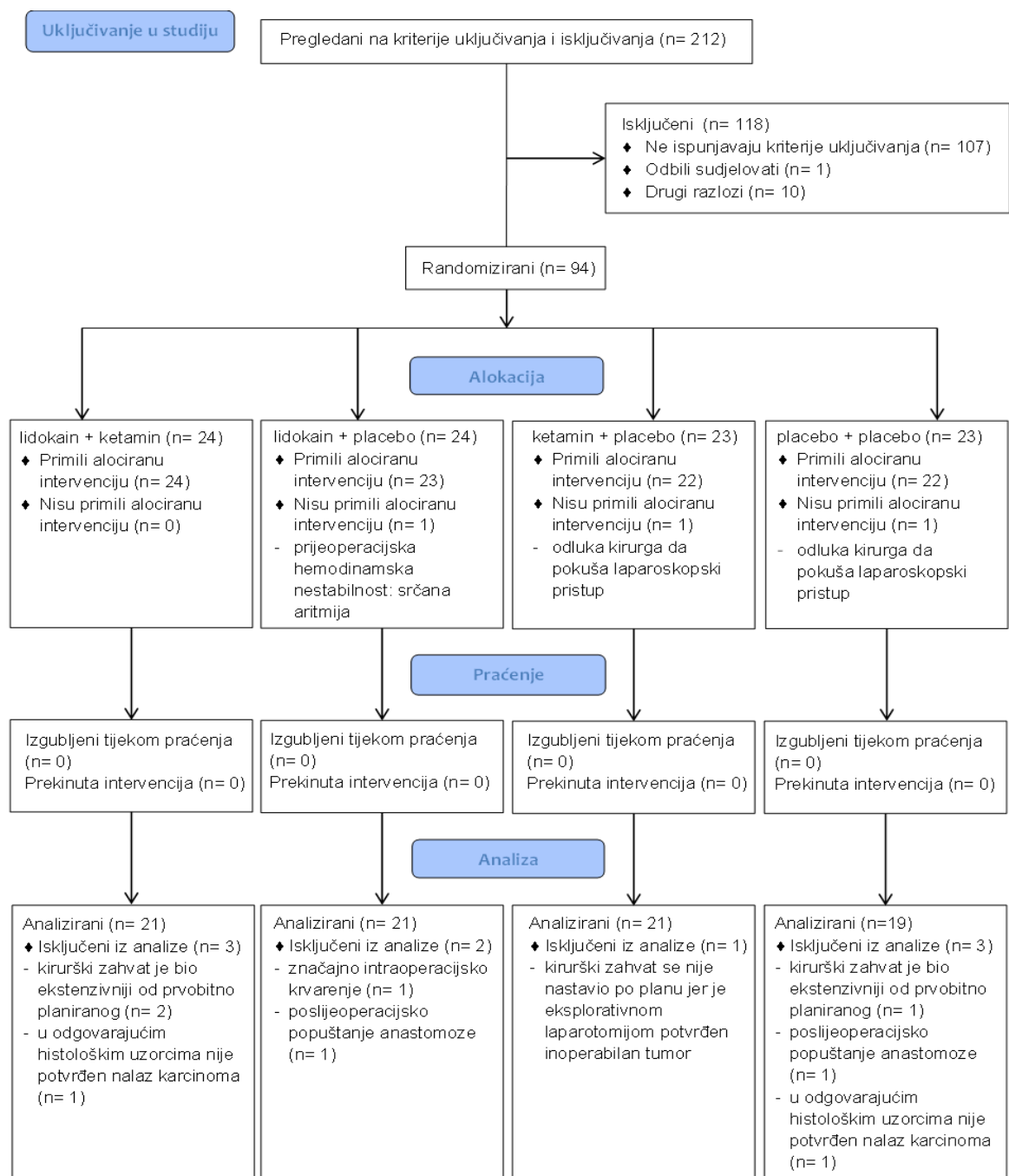
Aditivni interakcijski učinak je procijenjen korištenjem metoda za kontinuirane ishode koje su opisali VanderWeele i Knol (163). Uzimajući u obzir intervencije lidokainom i ketaminom, ispitanici su podijeljeni u sljedeće 4 kategorije prema 2 binarne izloženosti: kategorija zajedničke izloženosti oba lijeka (+ +), kategorija izloženosti jednom od svakog lijeka pojedinačno [(+ -) ili (- +)] i kategorija bez izloženosti (- -). Zatim je korišten linearni regresijski model za kreiranje izvješća o srednjim vrijednostima (standardna pogreška [engl. *standard error, SE*]) za svaku od 4 kombinacije. Aditivna interakcija je procijenjena izračunom iz kombiniranog učinka izloženosti oba lijeka i zbroja njihovih zasebnih učinaka. Prisutnost aditivne interakcije postoji ako je kombinirani učinak lidokaina i ketamina jednak zbroju

njihovih individualnih učinaka. Interakcija je manja od aditivne ili je multiplikativna, ako je njihov kombinirani učinak manji odnosno veći od zbroja učinaka svakog lijeka pojedinačno.

Razina statističke značajnosti je postavljena na  $\alpha = ,05$ . Za kontrolu pogreške tipa I učinjena je prilagodba višestrukih usporedbi primjenom Bonferroni metode. Stoga je  $P$ -vrijednost  $< ,05/8 = ,00625$  smatrana statistički značajnom s obzirom da je testirano 8 primarnih ishoda (4 upalna markera u 2 vremenske točke mjerenja). Sukladno tome, prijavljeni su odgovarajući 99,4 % intervali pouzdanosti (engl. *confidence intervals, CIs*). Za statističku analizu korišteni su statistički paketi R (inačica 4.2.2, The R Foundation, [www.r-project.org](http://www.r-project.org)) i JMP Statistical Software (inačica 16.1.0, SAS Institute Inc, Cary, NC).

## 5. REZULTATI

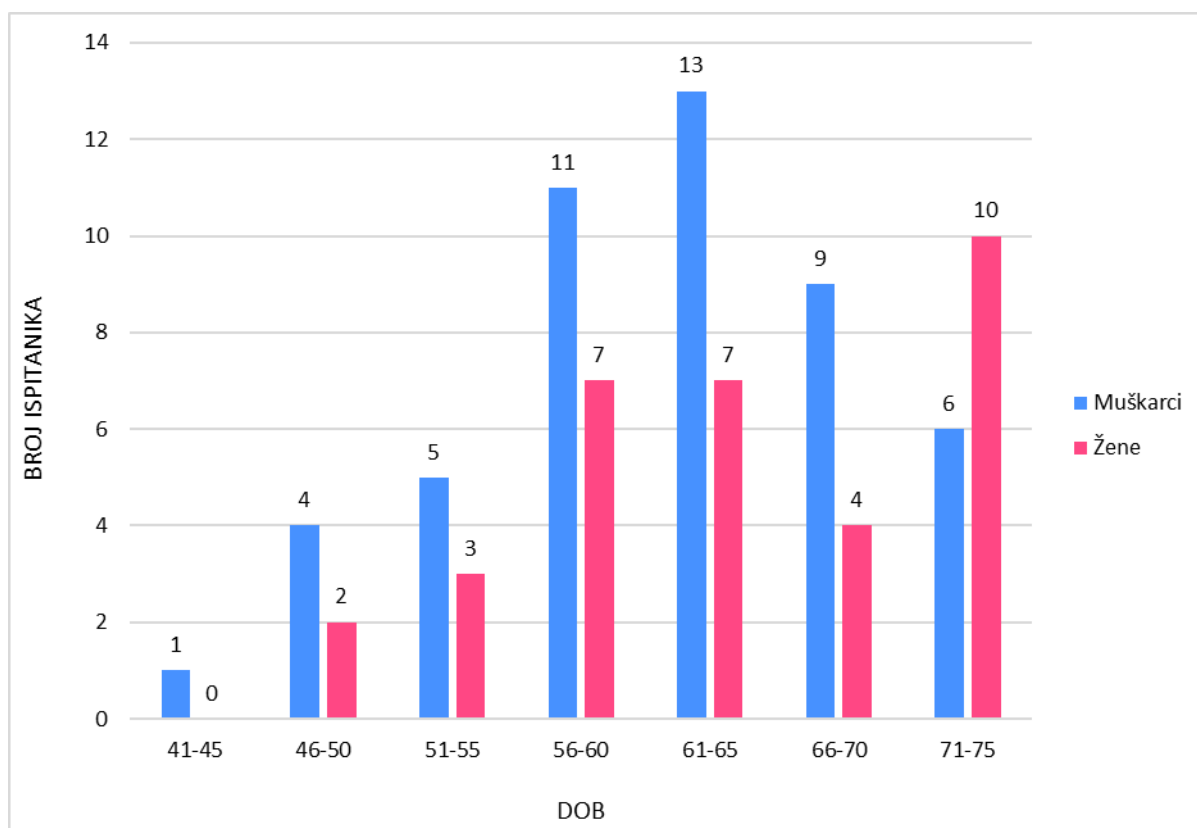
Ukupno je za ovu studiju, prema kriterijima uključivanja i isključivanja, procijenjeno 212 bolesnika, od kojih je 94 randomizirano u alocirane intervencije. Dvanaest ispitanika je isključeno (3 prije primanja alocirane intervencije i 9 prije analize podataka). Stoga su 82 ispitanika (42 je primilo jedan od ispitivanih lijekova i placebo, 21 je primilo kombinaciju oba ispitivana lijeka, a 19 je primilo dupli placebo) završila ispitivanje i bila analizirana. Detalji o tijeku ispitanika kroz svaku fazu istraživanja prikazani su na Slici 5.1.



Slika 5.1. Tijek ispitanika u istraživanju. Izvor: izradila autorica rada.

### 5.1. Osnovna obilježja ispitanika

Od 82 ispitanika koji su do završetka sudjelovali u studiji, analizirano je 49 (59,8 %) muškaraca i 33 (40,2 %) žene. Srednja dob za sve ispitanike uključene u istraživanje iznosila je  $62 \pm 8$  godina, s najmlađim uključenim ispitanikom u dobi od 43 godine i najstarijim od 75 godina u trenutku provođenja studije. Distribucija ispitanika prema dobi i spolu prikazana je na Slici 5.2. Najveći broj ispitanika, njih 61 (74,4 %) klasificirano je kao ASA II, zatim 18 (22,0 %) kao ASA III te 3 (3,6 %) kao ASA I. Prema izmjerenim proporcijama, prosječni ITM svih bolesnika iznosio je  $27,1 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ .



Slika 5.2. Distribucija ispitanika prema dobi i spolu. Izvor: izradila autorica rada.

Demografski podaci ispitanika, intraoperacijski parametri i upalni markeri prije operacije između ispitivanih faktora i njihovih kontrola prikazani su u Tablici 5.1. Utvrđena je dobra uravnoteženost između svakog faktora i njegove kontrole u demografskim karakteristikama (dob, spol, ITM i ASA fizikalni status). Od ukupnog broja ispitanika, s obzirom na spol i ASA klasifikaciju, veći udio su činili muškarci (54,8 % – 62,5 %) odnosno bolesnici ASA II statusa (69,0 % – 80,0 %), ali bez značajnih razlika između ispitivanih intervencija. Kod intraoperacijskih parametara, ustanovljena je neravnoteža u trajanju operativnog zahvata između intervencije lidokainom i bez njega ( $ASD = 0,70$ ). Kod upalnih markera prije operacije,

ustanovljena je neravnoteža u CRP-u između intervencije ketaminom i bez njega (ASD = 0,58). Glede drugih intraoperacijskih parametara, kao i upalnih markera prije operacije, postignuta je dobra uravnoteženost intervencija prema praćenim obilježjima i laboratorijskim vrijednostima u prvoj vremenskoj točki mjerenja (neposredno prije indukcije opće anestezije).

Tablica 5.1. Demografske karakteristike, intraoperacijski parametri i upalni markeri prije operacije prema intervenciji lidokainom i ketaminom.

Varijable	Intervencija lidokainom (n = 42)	Intervencija bez lidokaina (n = 40)	ASD*	Intervencija ketaminom (n = 42)	Intervencija bez ketamina (n = 40)	ASD*
<b>Demografske karakteristike</b>						
Dob (godine)	62 ± 7	62 ± 8	0,02	63 ± 7	62 ± 8	0,09
Spol			0,21			0,11
Muškarci	23 (54,8 %)	26 (65,0 %)		24 (57,1 %)	25 (62,5 %)	
Žene	19 (45,2 %)	14 (35,0 %)		18 (42,9 %)	15 (37,5 %)	
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 ± 4,3	27,9 ± 5,0	0,33	27,2 ± 5,4	26,9 ± 3,9	0,07
ASA fizikalni status			0,34			0,26
I	2 (4,8 %)	1 (2,5 %)		2 (4,8 %)	1 (2,5 %)	
II	33 (78,6 %)	28 (70,0 %)		29 (69,0 %)	32 (80,0 %)	
III	7 (16,6 %)	11 (27,5 %)		11 (26,2 %)	7 (17,5 %)	
<b>Intraoperacijski parametri</b>						
Trajanje operacije (min)	139 ± 35	165 ± 40	<b>0,70*</b>	148 ± 38	156 ± 41	0,22
Gubitak krvi (mL)	260 ± 222	264 ± 139	0,12	242 ± 106	283 ± 242	0,11
Nadoknada volumena (mL)	2714 ± 606	2925 ± 583	0,35	2869 ± 542	2763 ± 660	0,18
<b>Upalni markeri prije operacije</b>						
Leukociti (x10 <sup>9</sup> /L)	6 ± 2	7 ± 2	0,43	6 ± 2	6 ± 2	0,15
CRP (mg/L)	3 (1 – 7)	5 (2 – 15)	0,40	3 (2 – 7)	4 (1 – 17)	<b>0,58*</b>
IL-6 (pg/mL)	0 (0 – 9)	0 (0 – 17)	0,01	0 (0 – 12)	0 (0 – 12)	0,25
IL-8 (pg/mL)	12 (7 – 27)	10 (3 – 27)	0,33	11 (6 – 22)	14 (4 – 36)	0,25

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± SD ili medijan (IQR) za kontinuirane varijable i broj (postotak) za kategorijske varijable.

Kratice: ASA, Američko udruženje anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists*); ASD, apsolutna standardizirana razlika (engl. *absolute standardized difference*); CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin 6; IL-8, interleukin 8; IQR, interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*); ITM, indeks tjelesne mase; SD, standardna devijacija.

\*ASD = razlika u srednjim vrijednostima ili udjelima podijeljena skupnim SD-om. Sve varijable s ASD > 0,49 smatrane su neuravnoteženima (119).

## 5.2. Učinci lidokaina, ketamina i njihove kombinacije na upalne markere

Rezultati procjene glavnih učinaka lidokaina i ketamina na upalne markere 12 sati i 36 sati nakon završetka operacije prikazani su u Tablici 5.2. i Tablici 5.3. Nisu utvrđene značajne razlike u upalnim markerima (broj leukocita, CRP, IL-6 i IL-8) prema vremenskim točkama mjerenja nakon kirurškog zahvata ni kod intervencije lidokainom niti kod intervencije ketaminom.

Tablica 5.2. Glavni učinci intervencije lidokainom na upalne markere prema  $2 \times 2$  faktorijalnom dizajnu.

Upalni marker	Vrijeme nakon operacije	Intervencija lidokainom (n = 42)	Intervencija bez lidokaina (n = 40)	Razlika (99,4 % CI)*	P*
Leukociti ( $\times 10^9/L$ ) <sup>†</sup>	12 h	12 (0,55)	13 (0,56)	-1,3 (-3,5, 0,89)	,098
	36 h	10 (0,52)	11 (0,54)	-1,3 (-3,4, 0,83)	,091
CRP (mg/L) <sup>†</sup>	12 h	41 (3,8)	53 (3,9)	-12 (-27, 3,5)	,034
	36 h	97 (6,8)	113 (7,0)	-16 (-44, 11)	,096
IL-6 (pg/mL) <sup>†</sup>	12 h	236 (27)	250 (28)	-14 (-123, 96)	,729
	36 h	103 (17)	145 (17)	-43 (-111, 25)	,082
IL-8 (pg/mL) <sup>†</sup>	12 h	30 (8,3)	15 (8,5)	14 (-19, 48)	,236
	36 h	17 (5,9)	12 (6,0)	4,9 (-19, 29)	,565

Podaci su prikazani kao marginalna srednja vrijednost (SE). Rezultati su iz linearne regresije modeliranja oba faktora istodobno.

Kratice: CI, interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin 6; IL-8, interleukin 8; SE, standardna pogreška (engl. *standard error*).

\*Primijenjena je odgovarajuća Bonferroni korekcija za višestruke usporedbe (ciljna *P*-vrijednost [0,05] je podijeljena s brojem usporedbi [8 primarnih ishoda]). Sukladno tome, korigirani prag *P*-vrijednosti za statističku značajnost je postavljen na  $< 0,05/8 = 0,00625$  i prijavljeni su odgovarajući Bonferroni-prilagođeni intervali pouzdanosti ( $[1 - 0,05/8] \times 100 = 99,4\%$ ).

<sup>†</sup>Linearni regresijski model.

Tablica 5.3. Glavni učinci intervencije ketaminom na upalne markere prema 2 × 2 faktorijalnom dizajnu.

Upalni marker	Vrijeme nakon operacije	Intervencija ketaminom (n = 42)	Intervencija bez ketamina (n = 40)	Razlika (99,4 % CI)*	P*
<b>Leukociti (x10<sup>9</sup>/L)<sup>†</sup></b>	12 h	13 (0,55)	12 (0,56)	0,63 (-1,6, 2,8)	,428
	36 h	11 (0,52)	11 (0,54)	-0,16 (-2,3, 2,0)	,830
<b>CRP (mg/L)<sup>†</sup></b>	12 h	42 (3,8)	53 (3,9)	-11 (-26, 4,5)	,051
	36 h	104 (6,8)	106 (7,0)	-1,2 (-29, 26)	,904
<b>IL-6 (pg/mL)<sup>†</sup></b>	12 h	265 (27)	220 (28)	45 (-64, 155)	,249
	36 h	121 (17)	128 (17)	-7,0 (-75, 61)	,773
<b>IL-8 (pg/mL)<sup>†</sup></b>	12 h	16 (8,3)	29 (8,5)	-13 (-46, 21)	,298
	36 h	11 (5,9)	18 (6,0)	-7,0 (-31, 17)	,412

Podaci su prikazani kao marginalna srednja vrijednost (SE). Rezultati su iz linearne regresije modeliranja oba faktora istodobno.

Kratice: CI, interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin 6; IL-8, interleukin 8; SE, standardna pogreška (engl. *standard error*).

\*Primijenjena je odgovarajuća Bonferroni korekcija za višestruke usporedbe (ciljna *P*-vrijednost [0,05] je podijeljena s brojem usporedbi [8 primarnih ishoda]). Sukladno tome, korigirani prag *P*-vrijednosti za statističku značajnost je postavljen na  $< 0,05/8 = 0,00625$  i prijavljeni su odgovarajući Bonferroni-prilagođeni intervali pouzdanosti ( $[1 - 0,05/8] \times 100 = 99,4\%$ ).

<sup>†</sup>Linearni regresijski model.

Testiranje multiplikativne (sinergijske) interakcije između 2 faktora na upalne markere u zadanim vremenskim točkama mjerenja prikazano je u Tablici 5.4. Nije dokazana značajna multiplikativna interakcija između lidokaina i ketamina niti 12 sati niti 36 sati nakon operacije.

Tablica 5.4. Testiranje multiplikativne interakcije između lidokaina i ketamina na upalne markere prema  $2 \times 2$  faktorijalnom dizajnu.

Upalni marker	Vrijeme nakon operacije	Kombinacija lidokain + ketamin (n = 21)	Ili intervencija (lidokainom ili ketaminom) ili bez intervencija (n = 61)	Razlika (99,4 % CI)*	P*
Leukociti ( $\times 10^9/L$ ) <sup>†</sup>	12 h	12 (0,77)	13 (0,81)	-0,69 (-4,2, 2,9)	,870
	36 h	10 (0,74)	12 (0,78)	-1,4 (-4,9, 2,0)	,393
CRP (mg/L) <sup>†</sup>	12 h	40 (5,4)	63 (5,7)	-23 (-47, 2,1)	,014
	36 h	97 (9,6)	114 (10)	-18 (-62, 27)	,445
IL-6 (pg/mL) <sup>†</sup>	12 h	258 (38)	226 (40)	32 (-144, 208)	,892
	36 h	100 (24)	150 (25)	-50 (-159, 60)	,343
IL-8 (pg/mL) <sup>†</sup>	12 h	18 (12)	16 (12)	1,7 (-52, 56)	,999
	36 h	8,0 (8,3)	10 (8,8)	-2,1 (-40, 36)	,996

Podaci su prikazani kao marginalna srednja vrijednost (SE). Rezultati su iz linearne regresije modeliranja oba faktora istodobno.

Kratice: CI, interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin 6; IL-8, interleukin 8; SE, standardna pogreška (engl. *standard error*).

\*Primijenjena je odgovarajuća Bonferroni korekcija za višestruke usporedbe (ciljna *P*-vrijednost [0,05] je podijeljena s brojem usporedbi [8 primarnih ishoda]). Sukladno tome, korigirani prag *P*-vrijednosti za statističku značajnost je postavljen na  $< 0,05/8 = 0,00625$  i prijavljeni su odgovarajući Bonferroni-prilagođeni intervali pouzdanosti ( $[1 - 0,05/8] \times 100 = 99,4\%$ ).

<sup>†</sup>Linearni regresijski model.

Rezultati procjene aditivnog interakcijskog učinka lidokaina i ketamina na upalne markere 12 sati i 36 sati nakon završetka operacije prikazani su u Tablici 5.5. Nisu zabilježene značajne razlike između učinaka pojedinačne intervencije lidokainom ili ketaminom u usporedbi s prosječnim učinkom među svim tretmanima. Nije utvrđena značajna aditivna interakcija, implicirajući da je učinak kombiniranog tretmana lidokainom i ketaminom kod svakog upalnog markera bio manji od zbroja učinaka svake intervencije primljene zasebno.



Tablica 5.5. Testiranje aditivne interakcije između lidokaina i ketamina na upalne markere prema  $2 \times 2$  faktorijalnom dizajnu.

Varijabla	Lidokain	-	+	-	+	Aditivna interakcija između 2 faktora				
	Ketamin	-	-	+	+	(+ +) <sup>†</sup>	[(+ -) + (- +)] <sup>‡</sup>	Interakcijski učinak <sup>§</sup>	Procjena (SE) <sup>  </sup>	P <sup>  </sup>
Upalni marker	Vrijeme nakon operacije	Srednja vrijednost (SE) za svaku od kombinacija*								
Leukociti (x10 <sup>9</sup> /L)	12 h	13 (0,81)	12 (0,77)	14 (0,77)	12 (0,77)	12	26	-14	1,3 (0,95)	,185
	36 h	12 (0,78)	10 (0,74)	11 (0,74)	10 (0,74)	10	21	-11	0,30 (0,91)	,738
CRP (mg/L)	12 h	63 (5,7)	42 (5,4)	43 (5,4)	40 (5,4)	40	85	-45	2,2 (6,6)	,741
	36 h	114 (10)	97 (9,6)	112 (9,6)	97 (9,6)	97	209	-112	7,5 (12)	,529
IL-6 (pg/mL)	12 h	226 (40)	215 (38)	273 (38)	258 (38)	258	488	-230	-14 (47)	,772
	36 h	150 (25)	105 (24)	141 (24)	100 (24)	100	246	-146	23 (29)	,427
IL-8 (pg/mL)	12 h	16 (12)	42 (12)	15 (12)	18 (12)	18	57	-39	11 (14)	,449
	36 h	10 (8,8)	25 (8,3)	13 (8,3)	8,0 (8,3)	8,0	38	-30	11 (10)	,275

Kratice: CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin 6; IL-8, interleukin 8; SE, standardna pogreška (engl. *standard error*).

\*Linearni regresijski model.

<sup>†</sup>Kombinirani učinak (+ +).

<sup>‡</sup>Zbroj individualnih učinaka (+ -) i (- +).

<sup>§</sup>Ako je interakcijski učinak < 0, tada je kombinirani učinak (+ +) manji od zbroja individualnih učinaka [(+ -) + (- +)] i interakcija je manja od aditivne.

<sup>||</sup>Testiranje korištenjem kodiranja zbroja kontrasta u linearnom regresijskom modelu. Primjenom Bonferroni korekcije ( $,05/8 = ,00625$ ), *P*-vrijednost < ,00625 smatra se statistički značajnom.

### 5.3. Učinci lidokaina, ketamina i njihove kombinacije na kontrolu bola i potrošnju analgetika

Rezultati procjene glavnih učinaka lidokaina i ketamina na kontrolu bola i potrošnju analgetika prikazani su u Tablici 5.6. i Tablici 5.7. Srednja vrijednost (SE) intraoperacijski primijenjenog sufentanila je kod lidokaina (s ketaminom ili bez njega) bila 41 (1,9), a kod placeba (s ketaminom ili bez njega) 55 (1,9); lidokain (naspram placeba) je smanjio srednju intraoperacijsku potrošnju sufentanila, s razlikom (95 % CI) od -14 (-20, -9,0),  $P < ,001$ . Nadalje, srednja vrijednost (SE) intraoperacijski primijenjenog sufentanila je bila kod ketamina (s lidokainom ili bez njega) 43 (1,9), a kod placeba (s lidokainom ili bez njega) 52 (1,9); ketamin (naspram placeba) je smanjio srednju intraoperacijsku potrošnju sufentanila, s razlikom (95 % CI) od -9,0 (-14, -3,7),  $P = ,001$ . Što se tiče ukupne količine analgetika primijenjenih unutar 48 sati nakon operacije, jedini statistički značajan nalaz bio je povećana potrošnja ketoprofena kod lidokaina (naspram placeba) s razlikom (95 % CI) od 71 (1,7, 140),  $P = ,045$ . Intenzitet bola analiziran je linearnim modelom mješovitih učinaka kojim nije utvrđena statistička značajnost u procijenjenom učinku tretmana tijekom vremena (interakcija tretman  $\times$  vrijeme  $P = ,259$ ), stoga je ukupni učinak tretmana tijekom vremena kolabiran. Ketamin (naspram placeba) je smanjio srednje vrijednosti VAS-a s razlikom (95 % CI) od 0,63 (0,22, 1,0),  $P = ,003$ .

Tablica 5.6. Glavni učinci intervencije lidokainom na kontrolu bola i potrošnju analgetika prema 2 × 2 faktorijalnom dizajnu.

Varijabla	Intervencija lidokainom (n = 42)	Intervencija bez lidokaina (n = 40)	Razlika (95 % CI)	P
<b>Kumulativna potrošnja opioidnih analgetika tijekom kirurškog zahvata</b>				
Sufentanil (mcg) <sup>†</sup>	41 (1,9)	55 (1,9)	-14 (-20, -9,0)	< ,001*
<b>Kumulativna potrošnja analgetika u 48-satnom poslijeoperacijskom razdoblju</b>				
Petidin (mg) <sup>†</sup>	105 (8,7)	99 (9,0)	6,0 (-19, 31)	,636
Ketoprofen (mg) <sup>†</sup>	338 (24)	267 (25)	71 (1,7, 140)	,045*
Paracetamol (g) <sup>†</sup>	0,45 (0,11)	0,37 (0,11)	0,08 (-0,24, 0,39)	,623
Metamizol (g) <sup>†</sup>	4,5 (0,58)	5,2 (0,59)	-0,66 (-2,3, 1,0)	,427
<b>Intenzitet bola</b>				
VAS bodovna ocjena <sup>‡</sup>	2,8 (0,15)	3,2 (0,15)	0,41 (-0,01, 0,82)	,054

Podaci su prikazani kao marginalna srednja vrijednost (SE).

Kratice: CI, interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); SE, standardna pogreška (engl. *standard error*); VAS, vizualno analogna ljestvica (engl. *visual analog scale*).

\*Statistički značajna P-vrijednost.

<sup>†</sup>Linearni regresijski model.

<sup>‡</sup>Linearni model mješovitih učinaka. Nije pronađena značajna interakcija tretman × vrijeme ( $P = ,259$ ) pa su rezultati mjerenja intenziteta bola (VAS) kolabirani kroz vrijeme.

Tablica 5.7. Glavni učinci intervencije ketaminom na kontrolu bola i potrošnju analgetika prema 2 × 2 faktorijalnom dizajnu.

Varijabla	Intervencija ketaminom (n = 42)	Intervencija bez ketamina (n = 40)	Razlika (95 % CI)	P
<b>Kumulativna potrošnja opioidnih analgetika tijekom kirurškog zahvata</b>				
Sufentanil (mcg) <sup>†</sup>	43 (1,9)	52 (1,9)	-9,0 (-14, -3,7)	,001*
<b>Kumulativna potrošnja analgetika u 48-satnom poslijeoperacijskom razdoblju</b>				
Petidin (mg) <sup>†</sup>	99 (8,7)	105 (9,0)	-6,0 (-31, 19)	,636
Ketoprofen (mg) <sup>†</sup>	302 (24)	303 (25)	-0,63 (-70, 69)	,986
Paracetamol (g) <sup>†</sup>	0,45 (0,11)	0,37 (0,11)	0,08 (-0,24, 0,39)	,623
Metamizol (g) <sup>†</sup>	5,0 (0,58)	4,7 (0,59)	0,29 (-1,4, 1,9)	,726
<b>Intenzitet bola</b>				
VAS bodovna ocjena <sup>‡</sup>	2,7 (0,15)	3,3 (0,15)	0,63 (0,22, 1,0)	,003*

Podaci su prikazani kao marginalna srednja vrijednost (SE).

Kratice: CI, interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); SE, standardna pogreška (engl. *standard error*); VAS, vizualno analogna ljestvica (engl. *visual analog scale*).

\*Statistički značajna P-vrijednost.

<sup>†</sup>Linearni regresijski model.

<sup>‡</sup>Linearni model mješovitih učinaka. Nije pronađena značajna interakcija tretman × vrijeme ( $P = ,259$ ) pa su rezultati mjerenja intenziteta bola (VAS) kolabirani kroz vrijeme.

Testiranje multiplikativne (sinergijske) interakcije između 2 faktora na kontrolu bola i potrošnju analgetika prikazano je u Tablici 5.8. Srednja vrijednost (SE) intraoperacijski utrošenog sufentanila kod lidokaina i ketamina bila je 41 (2,6), a kod placeba 64 (2,8); interakcija između lidokaina i ketamina (naspram placeba) smanjila je potrošnju intraoperacijskog sufentanila s razlikom (95 % CI) od -23 (-32, -14),  $P < ,001$ . Interakcija između lidokaina i ketamina (naspram placeba) smanjila je srednje vrijednosti VAS-a s razlikom (95 % CI) od 1,0 (0,27, 1,8),  $P = ,003$ .

Tablica 5.8. Testiranje multiplikativne interakcije između lidokaina i ketamina na kontrolu bola i potrošnju analgetika prema  $2 \times 2$  faktorijalnom dizajnu.

Varijabla	Kombinacija lidokain + ketamin (n = 21)	Ili intervencija (lidokainom ili ketaminom) ili bez intervencija (n = 61)	Razlika (95 % CI)	P
<b>Kumulativna potrošnja opioidnih analgetika tijekom kirurškog zahvata</b>				
Sufentanil (mcg) <sup>†</sup>	41 (2,6)	64 (2,8)	-23 (-32, -14)	< ,001*
<b>Kumulativna potrošnja analgetika u 48-satnom poslijeoperacijskom razdoblju</b>				
Petidin (mg) <sup>†</sup>	100 (12)	100 (13)	0,00 (-43, 43)	1
Ketoprofen (mg) <sup>†</sup>	333 (34)	263 (36)	70 (-49, 189)	,356
Paracetamol (g) <sup>†</sup>	0,52 (0,16)	0,37 (0,16)	0,16 (-0,38, 0,69)	,827
Metamizol (g) <sup>†</sup>	4,8 (0,82)	5,1 (0,86)	-0,37 (-3,2, 2,5)	,979
<b>Intenzitet bola</b>				
VAS bodovna ocjena <sup>‡</sup>	2,7 (0,21)	3,7 (0,21)	1,0 (0,27, 1,8)	,003*

Podaci su prikazani kao marginalna srednja vrijednost (SE).

Kratice: CI, interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); SE, standardna pogreška (engl. *standard error*); VAS, vizualno analogni ljestvica (engl. *visual analog scale*).

\*Statistički značajna P-vrijednost.

<sup>†</sup>Linearni regresijski model.

<sup>‡</sup>Linearni model mješovitih učinaka. Nije pronađena značajna interakcija tretman  $\times$  vrijeme ( $P = ,259$ ) pa su rezultati mjerenja intenziteta bola (VAS) kolabirani kroz vrijeme.

#### 5.4. Učinci lidokaina, ketamina i njihove kombinacije na poslijeoperacijski oporavak

Rezultati procjene glavnih učinaka lidokaina i ketamina na vrijeme do pojave prve peristaltike, duljinu boravka u JIM-u i duljinu trajanja hospitalizacije prikazani su u Tablici 5.9. i Tablici 5.10. Nisu dokazane značajne razlike niti u jednom od navedenih ispitivanih ishoda poslijeoperacijskog oporavka s primijenjenim intervencijama.

Tablica 5.9. Glavni učinci intervencije lidokainom na ishode poslijeoperacijskog oporavka prema  $2 \times 2$  faktorijalnom dizajnu.

Varijabla	Intervencija lidokainom (n = 42)	Intervencija bez lidokaina (n = 40)	Razlika (95 % CI)	P
Vrijeme do pojave prve peristaltike (h) <sup>†</sup>	20 (0,81)	20 (0,83)	-0,81 (-3,1, 1,5)	,488
Duljina boravka u JIM-u (h) <sup>†</sup>	19 (0,81)	20 (0,83)	-0,57 (-2,9, 1,8)	,629
Duljina trajanja hospitalizacije (dani) <sup>†</sup>	7 (0,11)	7 (0,12)	-0,17 (-0,50, 0,10)	,274

Podaci su prikazani kao marginalna srednja vrijednost (SE).

Kratice: CI, interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); JIM, jedinica intenzivne medicine; SE, standardna pogreška (engl. *standard error*).

\*Statistički značajna P-vrijednost.

<sup>†</sup>Linearni regresijski model.

Tablica 5.10. Glavni učinci intervencije ketaminom na ishode poslijeoperacijskog oporavka prema  $2 \times 2$  faktorijalnom dizajnu.

Varijabla	Intervencija ketaminom (n = 42)	Intervencija bez ketamina (n = 40)	Razlika (95 % CI)	P
Vrijeme do pojave prve peristaltike (h) <sup>†</sup>	20 (0,81)	20 (0,83)	0,81 (-1,5, 3,1)	,491
Duljina boravka u JIM-u (h) <sup>†</sup>	19 (0,81)	20 (0,83)	-0,61 (-2,9, 1,7)	,600
Duljina trajanja hospitalizacije (dani) <sup>†</sup>	7 (0,11)	7 (0,11)	-0,14 (-0,50, 0,20)	,382

Podaci su prikazani kao marginalna srednja vrijednost (SE).

Kratice: CI, interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); JIM, jedinica intenzivne medicine; SE, standardna pogreška (engl. *standard error*).

\*Statistički značajna P-vrijednost.

<sup>†</sup>Linearni regresijski model.

Testiranje multiplikativne (sinergijske) interakcije između 2 faktora na vrijeme do pojave prve peristaltike, duljinu boravka u JIM-u i duljinu trajanja hospitalizacije prikazano je u Tablici 5.11. Nije dokazana značajna multiplikativna interakcija između lidokaina i ketamina niti u jednom od navedenih ispitivanih ishoda poslijeoperacijskog oporavka.

Tablica 5.11. Testiranje multiplikativne interakcije između lidokaina i ketamina na ishode poslijeoperacijskog oporavka prema  $2 \times 2$  faktorijalnom dizajnu.

Varijabla	Kombinacija lidokain + ketamin (n = 21)	Ili intervencija (lidokainom ili ketaminom) ili bez intervencija (n = 61)	Razlika (95 % CI)	P
Vrijeme do pojave prve peristaltike (h) <sup>†</sup>	21 (1,2)	21 (1,2)	0,00 (-4,0, 4,0)	1
Duljina boravka u JIM-u (h) <sup>†</sup>	19 (1,2)	20 (1,2)	-1,2 (-5,2, 2,8)	,817
Duljina trajanja hospitalizacije (dani) <sup>†</sup>	7 (0,15)	7 (0,17)	-0,31 (-0,90, 0,20)	,372

Podaci su prikazani kao marginalna srednja vrijednost (SE).

Kratice: CI, interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); JIM, jedinica intenzivne medicine; SE, standardna pogreška (engl. *standard error*).

\*Statistički značajna P-vrijednost.

<sup>†</sup>Linearni regresijski model.

Rezultati procjene glavnih učinaka lidokaina i ketamina te njihove multiplikativne interakcije na PONV prema  $2 \times 2$  faktorijalnom dizajnu prikazani su u Tablici 5.12., Tablici 5.13. i Tablici 5.14. Distribucija ispitanika prema pojavnosti PONV u odnosu na primijenjene intervencije prikazana je na Slici 5.3. Nisu dokazane značajne razlike u pojavnosti PONV niti s jednom od primijenjenih intervencija, uključujući i kombiniranu primjenu lidokaina i ketamina. Dodatno, nisu zabilježeni nikakvi štetni učinci povezani s primjenom lidokaina i/ili ketamina.

Tablica 5.12. Glavni učinci intervencije lidokainom na PONV prema  $2 \times 2$  faktorijalnom dizajnu.

Varijabla	Intervencija lidokainom (n = 42)	Intervencija bez lidokaina (n = 40)	P
<b>PONV<sup>†</sup></b>			
<b>Da</b>	15 (35,7 %)	14 (35,0 %)	,946
<b>Ne</b>	27 (64,3 %)	26 (65,0 %)	

Podaci su prikazani kao broj (postotak).

Kratice: PONV, poslijeoperacijska mučnina i povraćanje (engl. *postoperative nausea and vomiting*).

\*Statistički značajna P-vrijednost.

<sup>†</sup>Pearson  $\chi^2$  (hi-kvadrat) test.

Tablica 5.13. Glavni učinci intervencije ketaminom na PONV prema  $2 \times 2$  faktorijalnom dizajnu.

Varijabla	Intervencija ketaminom (n = 42)	Intervencija bez ketamina (n = 40)	P
<b>PONV<sup>†</sup></b>			
<b>Da</b>	17 (40,5 %)	12 (30,0 %)	,321
<b>Ne</b>	25 (59,5 %)	28 (70,0 %)	

Podaci su prikazani kao broj (postotak).

Kratice: PONV, poslijeoperacijska mučnina i povraćanje (engl. *postoperative nausea and vomiting*).

\*Statistički značajna P-vrijednost.

<sup>†</sup>Pearson  $\chi^2$  (hi-kvadrat) test.

Tablica 5.14. Testiranje multiplikativne interakcije između lidokaina i ketamina na PONV prema  $2 \times 2$  faktorijalnom dizajnu.

Varijabla	Kombinacija lidokain + ketamin (n = 21)	Ili intervencija (lidokainom ili ketaminom) ili bez intervencija (n = 61)	P
<b>PONV<sup>†</sup></b>			
<b>Da</b>	9 (42,9 %)	20 (32,8 %)	,405
<b>Ne</b>	12 (57,1 %)	41 (67,2 %)	

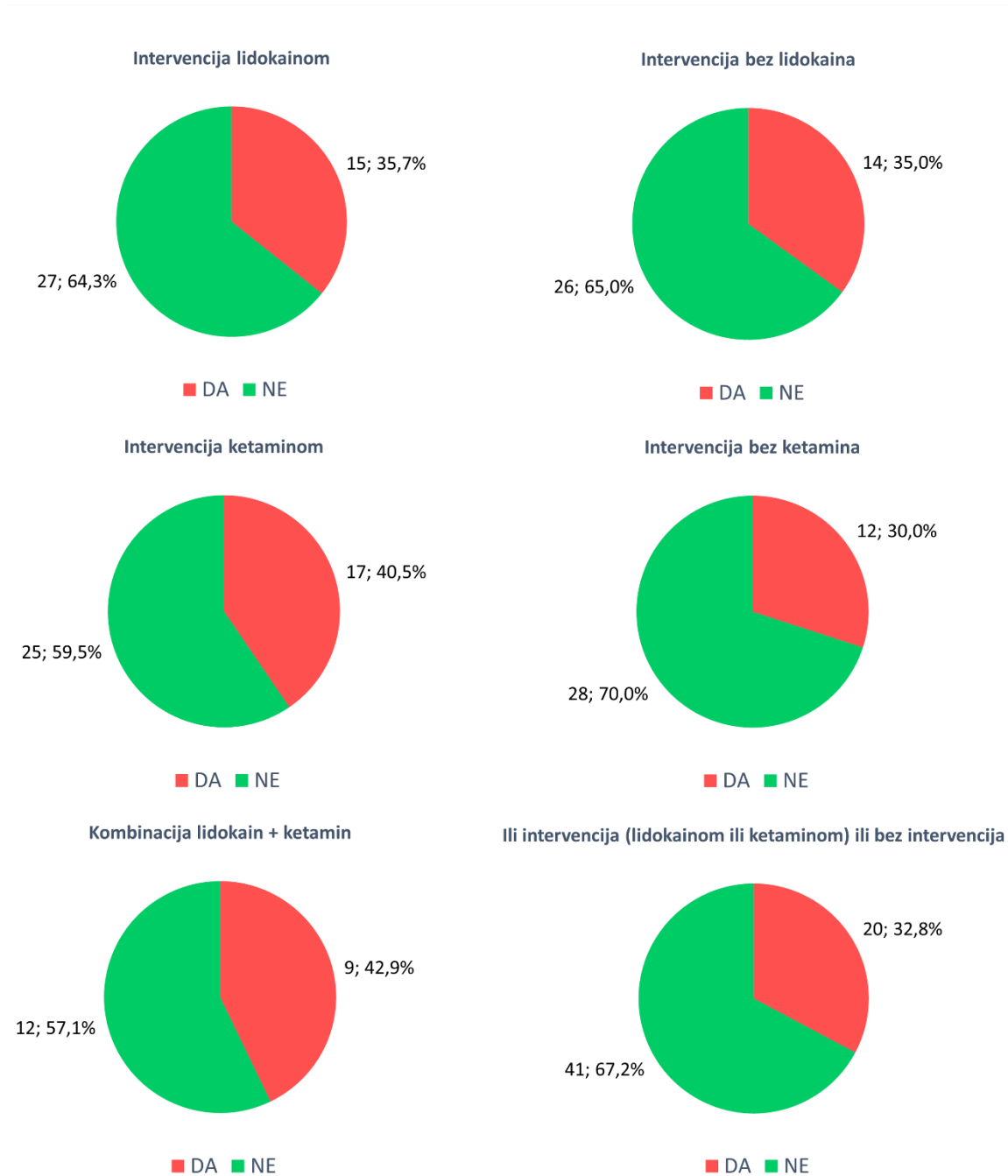
Podaci su prikazani kao broj (postotak).

Kratice: PONV, poslijeoperacijska mučnina i povraćanje (engl. *postoperative nausea and vomiting*).

\*Statistički značajna P-vrijednost.

<sup>†</sup>Pearson  $\chi^2$  (hi-kvadrat) test.

## PONV



Slika 5.3. Distribucija ispitanika prema pojavnosti poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (engl. *postoperative nausea and vomiting, PONV*) u odnosu na primijenjene intervencije. Izvor: izradila autorica rada.



## 6. RASPRAVA

Prema našim saznanjima, ovo je prvo randomizirano kliničko istraživanje koje je izravno istražilo kombinirane učinke intravenske primjene lidokaina i ketamina u usporedbi s njihovom pojedinačnom primjenom i placebo u kolorektalnoj kirurgiji. Vrlo je mali broj randomiziranih kliničkih studija koja su istodobno ispitivala oba anestetika, a ona koja su se time i bavila istraživala su njihov učinak na analgeziju i poslijeoperacijski oporavak te većinom nisu analizirala kombinirani učinak oba anestetika u usporedbi s individualnim niti određivala koncentracije upalnih markera (119, 151, 164 – 166). U našoj su studiji ispitani glavni učinci primjene lidokaina i ketamina i njihove interakcije u populaciji kirurških bolesnika podvrgnutih resekciji kolorektalnog karcinoma. Ispitano je utječe li administracija navedenih anestetika na dinamiku reaktanata akutnog poslijeoperacijskog upalnog odgovora, kontrolu bola i kumulativnu potrošnju analgetika tijekom i nakon kirurškog zahvata te oporavak gastrointestinalne funkcije, a zatim i poslijeoperacijski oporavak općenito.

U ovome istraživanju obuhvaćeni su bolesnici oba spola, uz veću zastupljenost muškog roda (59,8 %). Takva raspodjela je sukladna očekivanju s obzirom da je prevalencija kolorektalnog karcinoma veća u muškoj populaciji u odnosu na žensku i prema zadnjim procjenama iznosi oko 60 % (60, 63). Muški spol je također povezan s lošijim dugoročnim preživljenjem nakon operacije kolorektalnog karcinoma i češćom pojavnošću infektivnih poslijeoperacijskih komplikacija (167, 168). U kratkoročnim ishodima operacijskog liječenja koja se odnose na duljinu trajanja hospitalizacije, mortalitet do 90 dana i nastanak neinfektivnih komplikacija (kardiovaskularni incidenti i ileus), iste studije sugeriraju da nema povezanosti s razlikom među spolovima.

Iako se rak debelog i završnog crijeva pojavljuje u svim dobnim skupinama, rizik obolijevanja povećava se sa životnom dobi, posebno iznad 50 godina starosti. Prema posljednjim podacima Registra za rak pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, prosječna dob prilikom oboljenja od kolorektalnog karcinoma bila je 70 godina (60). Naši su rezultati pokazali da je najveća zastupljenost ukupnog broja ispitanika bila u rasponu od 56 do 65 godina (38 ispitanika ili 46,3 %). Uspoređujući naše podatke s podacima nacionalne službene statistike o raku u Republici Hrvatskoj, zaključuje se da je veći udio kirurških bolesnika mlađe životne dobi. Postojeća razlika, zbog koje je krivulja dobne distribucije pomaknuta u desno, vrlo je vjerojatno posljedica toga da u našoj studiji nisu bili uključeni bolesnici stariji od 75 godina i oni podvrgnuti hitnom kirurškom zahvatu. Glede utjecaja dobi na jačinu poslijeoperacijskog

upalnog odgovora, istraživanja su tu dala oprečne rezultate. Dieleman i sur. (169) su u svome istraživanju na kardiokirurškim bolesnicima utvrdili smanjeni rizik nastanka poslijeoperacijskog upalnog odgovora s uznapređovalom dobi bolesnika, posebno kod starijih od 72 godine. S druge strane, u studiji na laparoskopskim kolecistektomijama, Fialho i sur. (170) su analizirali dvije skupine ispitanika, mlađu (18 – 59 godina) i stariju ( $\geq 60$  godina) te došli do zaključka da je upalni odgovor na kiruršku traumu više izražen u starijoj populaciji i traje dulje vremensko razdoblje. Objektivno, starija je životna dob povezana s rastućim brojem pridruženih komorbiditeta, slabijim općim zdravstvenim stanjem i višom stopom komplikacija kirurškog liječenja. Kako bismo smanjili utjecaj pratećih faktora povezanih s dobi na poslijeoperacijski upalni odgovor, uključili smo samo bolesnike s kontroliranim i klinički kompenziranim komorbiditetima (ASA fizikalni status I-III).

Vežano uz učinak indeksa tjelesne mase, prospektivna studija provedena na bolesnicima kod kojih je učinjena resekcija kolorektalnog karcinoma je pokazala da  $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$  nema značajniji utjecaj na poslijeoperacijske ishode, osim u učestalosti nastanka infekcija kirurške rane (168). Što se tiče korelacije povišenog ITM i akutnog poslijeoperacijskog upalnog odgovora, slijedom istraživanja provedenog na 40 ispitanika u abdominalnoj kirurgiji (20 ispitanika s  $ITM \geq 35 \text{ kg/m}^2$  i 20 ispitanika s  $ITM \leq 25 \text{ kg/m}^2$ ), Chung i sur. (171) navode da pretilost, kao stanje koje je inače povezano s niskim stupnjem kronične upale, ne dovodi do povećanog otpuštanja proupalnih citokina u odnosu na kontrolnu skupinu s normalnom tjelesnom težinom. Na temelju dobivenih rezultata, autori su zaključili da masno tkivo vjerojatno ne pridonosi pojačanom akutnom poslijeoperacijskom upalnom odgovoru.

Prema primijenjenim intervencijama, skupine bolesnika u našem istraživanju bile su dobro uravnotežene u odnosu na demografske karakteristike i intraoperacijske parametre, osim po pitanju duljine trajanja operacije kod intervencije lidokainom i bez njega ( $ASD = 0,70$ ). Poznato je da na duljinu trajanja operativnog zahvata ne utječu samo vještine i iskustvo kirurga, već i ostali različiti faktori, poput anatomskih varijacija bolesnika, distribucija lokalizacije tumora, tehnički problemi s opremom, kašnjenje nalaza intraoperacijske biopsije itd. S obzirom na to da su navedeni faktori očekivani, kako bismo smanjili njihov klinički relevantni utjecaj na perioperacijski upalni odgovor, unaprijed smo definirali kriterij isključivanja ispitanika kod kojih je operacija trajala dulje od 4 sata (6).

Po pitanju prijeoperacijskih vrijednosti upalnih markera, skupine ispitanika u našem istraživanju bile su dobro uravnotežene prema primijenjenim intervencijama, osim kod CRP-a

između intervencije ketaminom i bez njega ( $ASD = 0,58$ ). Iako je ovo statistički značajan rezultat, nije klinički relevantan. Naime, povišene bazalne vrijednosti CRP-a uobičajen su i čest nalaz kod bolesnika s karcinomom (172). Shrotriya i sur. (173) su retrospektivno od 2006. do 2012. godine analizirali 4931 bolesnika sa solidnim tumorom (od čega je 499 bilo s kolorektalnim karcinomom). Na temelju granične vrijednosti CRP-a od 10 mg/L, podijelili su ih u dvije skupine, s normalnim i visokim vrijednostima. Pokazalo se da je medijan s interkvartilnim rasponom CRP-a u skupini s normalnim vrijednostima bio 5 (3 – 7) mg/L i da je tu skupinu činilo 34 % bolesnika nasuprot 66 % bolesnika u skupini s visokim vrijednostima, gdje je CRP iznosio 62 (26 – 130) mg/L. Autori na kraju zaključuju da 2/3 populacije bolesnika sa solidnim tumorima ima visoke vrijednosti CRP-a, a kolorektalni karcinom je češće povezan s višim vrijednostima (medijan 56 mg/L). U našem istraživanju, rezultati bazalnih vrijednosti CRP-a su negdje između, bliže skupini normalnih vrijednosti. Unatoč činjenici što su kod nekih ispitanika povišene vrijednosti CRP-a prije operacije, mnogo je važnije praćenje dinamike. Također, ponavljamo i to da je svim bolesnicima po prijemu u bolnicu učinjen fizikalni pregled s rutinskim laboratorijskim pretragama te su operativnom zahvatu podvrgnuti optimizirani bolesnici bez kliničkih i ostalih laboratorijskih pokazatelja upale.

Suprotno našim očekivanjima, glavni nalazi ovoga istraživanja pokazuju da niti jedan od dva ispitivana anestetika, kao niti njihova kombinacija, nisu značajno smanjili koncentracije upalnih markera (broj leukocita, CRP, IL-6 i IL-8) u usporedbi s placebo. Po prvi put smo izravno dokazali da kombinacija lidokaina i ketamina nije proizvela evidentan aditivni niti multiplikativni interakcijski učinak ni u jednom od određivanih upalnih parametara. Važno je naglasiti da ako nema dokaza o glavnom učinku za barem jednu od dvije intervencije, vrlo vjerojatno neće biti aditivnog učinka, a još manje multiplikativnog (sinergijskog). Isto tako, neće biti multiplikativnog učinka, ako nema barem aditivnog.

Nakon kirurške traume, IL-6 ima dominantnu ulogu u aktivaciji proteina akutne faze u jetri (38). Uz to što je, u odnosu na neke druge citokine, osjetljiviji na manje imunosne promjene, koristi se i kao glavni pokazatelj intenziteta poslijeoperacijskog upalnog odgovora (127, 170). IL-8 je prekomjerno eksprimiran u kolorektalnom karcinomu, a njegove serumske razine su u korelaciji s veličinom tumorske mase i reflektiraju odgovor na antitumorsku terapiju (109, 174). Oba interleukina smatraju se imunomodulatornim citokinima s promaligim svojstvima i potencijalnim prognostičkim biomarkerima kolorektalnog karcinoma (103, 175). Iz tih smo se razloga odlučili za analizu citokina IL-6 i IL-8.

Kada govorimo o protuupalnom učinku lidokaina, točan mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, no povezuje ga se s blokadom neuralne transmisije na mjestu ozljede tkiva i pratećim slabljenjem neuroupalnog odgovora te smanjenom produkcijom prouupalnih citokina (117, 127, 130). Castro i sur. (176) su nedavno publicirali meta-analizu randomiziranih istraživanja objavljenih od 2006. do 2022. godine na temu protuupalnog učinka perioperacijskih infuzija lidokaina. Uključili su ukupno 21 studiju s 1254 bolesnika podvrgnutih elektivnim operativnim zahvatima u različitim granama kirurgije. Analizom su zaključili da su koncentracije upalnih markera značajno smanjene u skupini bolesnika koji su primali infuzije lidokaina u usporedbi s placebo. Među obuhvaćenim studijama, dvije su bile najbližnje s našom glede otvorenog pristupa i vrste operacija, određivanih laboratorijskih parametara i vremenskih točaka uzorkovanja. Kuo i sur. (177) su kod resekcija karcinoma debelog crijeva koristili bolus lidokaina od 2 mg/kg, iza čega je slijedila kontinuirana infuzija 3 mg/kg/h do kraja operacije. U drugoj studiji, kod bolesnika podvrgnutih konvencionalnim kolorektalnim operativnim zahvatima, Herroeder i sur. (178) su primijenili bolus lidokaina 1,5 mg/kg s infuzijom lidokaina 2 mg/min koja se nastavila još 4 sata po završetku kirurškog zahvata. Primjena lidokaina je u oba istraživanja tijekom prvih 24 sata nakon operacije signifikantno smanjila koncentracije IL-6 i IL-8 što se razlikuje od rezultata naše studije. Objašnjenje naših negativnih rezultata mogla bi biti činjenica da su u prethodne dvije studije korištene veće doze lidokaina i dulje trajanje kontinuiranih infuzija. Kao što je već ranije navedeno, najpogodnija doza i optimalno trajanje perioperacijskih infuzija lidokaina još uvijek nije definirano, pogotovo kod bolesnika u kolorektalnoj kirurgiji gdje postoji nedostatan broj kliničkih istraživanja. Ima li sama doza i duljina primjene kontinuiranih infuzija utjecaj na smanjenje upalnih markera, još uvijek ostaje otvoreno pitanje.

Što se tiče protuupalne aktivnosti ketamina, od drugih se anestetika razlikuje tako što na ravnotežu citokina utječe samo u prisutnosti imunostimulacije i to isključivo inhibicijskim učinkom na prouupalne citokine (144). Drugim riječima, to znači da nema imunosupresivni učinak. Prema meta-analizi 6 randomiziranih kliničkih studija s 331 kirurškim bolesnikom gdje je analiziran protuupalni učinak intraoperacijski primijenjenog ketamina, Dale i sur. (179) su ustanovili da ketamin inhibira rani poslijeoperacijski upalni odgovor na temelju značajno smanjenih serumskih razina IL-6. Ovdje su se autori koncentrirali samo na IL-6 i to tijekom prvih 6 sati nakon operacije. To je relativno kratki vremenski interval mjerenja u usporedbi s našim istraživanjem, stoga bi razlike u dobivenim rezultatima mogle biti posljedica različitih vremenskih točki uzorkovanja.

Alhayyan i sur. (180) 2019. godine objavljuju meta-analizu prikupljene literature na temu protuupalnog učinka anestetika na poslijeoperacijski sustavni upalni odgovor. Izvijestili su da ketamin 24 sata poslijeoperacijski izaziva značajan pad koncentracije CRP-a, ali bez utjecaja na koncentraciju IL-6. Utjecaj ketamina na IL-8, zajedno s CRP-om i IL-6, evaluiran je u dvije prospektivne studije provedene na zahvatima u torakalnoj i kardijalnoj kirurgiji (181, 182). Oba istraživanja 24 sata nakon operacije nisu dokazala značajno smanjenje koncentracija ispitivanih markera primjenom ketamina. Unatoč sličnosti rezultata, ovdje naglašavamo da su navedene studije, uključujući i one obuhvaćene meta-analizom, bile različite od naše po protokolu istraživanja, populaciji bolesnika i vrsti učinjenih kirurških zahvata.

Nama najbliža, po usporedivosti, nedavno je objavljena klinička prospektivna studija kod bolesnika podvrgnutih laparoskopskoj resekciji kolorektalnog karcinoma. U tome istraživanju, Cho i sur. (183) su prije incizije kože primijenili bolus od 0,25 mg/kg, a zatim kontinuiranu infuziju ketamina brzinom 0,05 mg/kg/h sve do završetka operacije. Pratili su upalni odgovor uspoređujući serumske razine IL-6 tijekom 48 sati od završetka kirurškog zahvata i CRP-a do petog poslijeoperacijskog dana između ketaminske i placebo skupine. Analizom dobivenih podataka, autori nisu utvrdili statistički značajnu razliku između promatranih skupina, što je u korelaciji s našim rezultatima.

Pregledom literature do sada objavljenih istraživanja, nismo pronašli sličnu randomiziranu kliničku studiju koja je ispitala protuupalni učinak kombinirane primjene lidokaina i ketamina na poslijeoperacijski upalni odgovor te je, prema našim saznanjima, ovo prvo istraživanje koje je izravno analiziralo interakciju ova dva anestetika. Sukladno tomu, rezultati o poslijeoperacijskim vrijednostima upalnih markera nakon primjene lidokaina i ketamina u kombinaciji se ne mogu komparirati s drugim nalazima zbog činjenice da u literaturi ne postoje takvi podaci jer slična analiza nije do sada objavljena.

Naše istraživanje sugerira nekoliko značajnih rezultata koji se odnose na potrošnju opioidnih analgetika i kontrolu poslijeoperacijskog bola. Prvo, dokazali smo smanjenu potrošnju opioida tijekom operativnog zahvata kod svih primljenih intervencija u odnosu na placebo. Drugo, analizom VAS bodovnih ocjena utvrđene su niže razine bola kod intervencije ketaminom i u onih ispitanika koji su primili kombinaciju lidokaina i ketamina. Uzevši u obzir da je bol subjektivni fenomen za koji ne postoji objektivna metoda kojom se može mjeriti, bodovne ljestvice za procjenu bola koriste se kao validirane mjere u svrhu ispitivanja analgezije (152). Odabrali smo VAS ljestvicu kao pouzdan i jedan od najčešće korištenih alata za procjenu

intenziteta akutnog bola s obzirom da se smatra „zlatnim standardom“ u istraživanjima vezanim za nocicepciju (184).

Zabilježen je i jedan rezultat na granici statističke značajnosti, a odnosi se na potrebu za primjenom analgetika u 48-satnom poslijeoperacijskom razdoblju gdje je evidentirana povećana potrošnja ketoprofena u ispitanika koji su primili intervenciju lidokainom ( $P = ,045$ ). Vezano uz ovaj rezultat, treba naglasiti dvije stvari. Prvo, zbog potencijalnih kontraindikacija, neopioidni analgetici nisu korišteni u obliku jednog istovjetnog analgetika, već istovjetne kombinacije od tri vrste analgetika. Stoga, u neke od faktora koji su mogli utjecati da jedna vrsta bude zastupljenija od druge mogu se ubrojiti kontraindikacije od strane bolesnika, trenutna raspoloživost određenog analgetika na odjelu, preferencija vodećeg liječnika itd. Drugo, s obzirom da je riječ o rezultatu statistički granične značajnosti, njegova interpretacija je ograničena te ga treba uzeti sa zadržkom.

Antinociceptivni učinak intravenski primijenjenog lidokaina u prevenciji akutnog bola tijekom perioperacijskog razdoblja je multifaktorijalan. Temelji se na nekoliko mehanizama od kojih su primarni blokada natrijevih kanala i inhibicija struje kalija, a od dodatnih se ističu blokada prijenosa živčanih impulsa u nemijeliniziranim C vlaknima te smanjenje podražljivosti stražnjeg roga kralježnične moždine (117). U svom sustavnom pregledu, Weibel i sur. (185) su procijenili analgetski učinak kontinuiranih perioperacijskih infuzija lidokaina u usporedbi s placeboom na temelju 68 prospektivnih kliničkih studija i 4525 bolesnika. Rezultati njihove analize pokazali su da primjena lidokainskih infuzija značajno reducira ukupnu potrošnju opioidnih analgetika (primijenjenih tijekom i u razdoblju nakon završetka operativnog zahvata). Pored toga, ustanovili su i smanjenje intenziteta poslijeoperacijskog bola unutar prva 24 sata i to ponajviše u vrlo ranom poslijeoperacijskom razdoblju do 4 sata. Iako se, sa statističke točke gledišta, rezultati naše studije razlikuju od ovih podataka (osim po pitanju intraoperacijske potrošnje opioda), autori rada su također isključili klinički relevantno smanjenje promatranih ishoda vezanih za analgeziju.

Perioperacijski antinocicepcijski učinak ketamina posredovan je uglavnom, već ranije spomenutim, nekompetitivnim antagoniziranjem NMDA receptora u središnjem živčanom sustavu (149). Pored toga, značajna je njegova uloga i u razdoblju nakon kirurškog zahvata zbog utjecaja na smanjenje opioidima inducirane hiperalgezije i opioidne tolerancije (186). Brinck i sur. (187) su 2018. godine napravili sustavni pregled o utjecaju perioperacijske intravenske primjene ketamina na kontrolu poslijeoperacijskog bola tijekom 48 sati. Analizirali

su ukupno 130 randomiziranih studija s 8341 odrasla bolesnika, gdje su usporedili 4588 ispitanika koji su primili ketamin s 3753 ispitanika koji su činili kontrolne skupine. Zaključci autora sugeriraju signifikantno manju poslijeoperacijsku potrošnju analgetika što se razlikuje od rezultata naše studije, ali je intenzitet poslijeoperacijskog bola bio statistički značajno niži s primjenom ketamina što je sukladno našim rezultatima.

Do sada provedene randomizirane kliničke studije koje su usporedno ispitivale analgetsku učinkovitost oba anestetika, izvjestile su o kontradiktornim rezultatima. Evaluirajući učinke lidokaina i ketamina, Grady i sur. (119) su proveli prospektivno kliničko istraživanje na 62 bolesnice kojima je učinjena elektivna abdominalna histerektomija otvorenim pristupom. Dizajn njihove studije bio je sličan našem. Bolesnice su faktorijalno randomizirali na one koje su primile intervenciju lidokainom (skupina lidokain i placebo + skupina lidokain i ketamin) i na one koje su primile intervenciju ketaminom (skupina ketamin i placebo + skupina lidokain i ketamin) te ih usporedili s kontrolama [intervencijom bez lidokaina (skupina ketamin i placebo + skupina placebo i placebo) odnosno intervencijom bez ketamina (skupina lidokain i placebo + skupina placebo i placebo)]. Primjena lidokaina bila je konceptualizirana kao bolus 1,5 mg/kg i.v., iza čega je slijedila kontinuirana infuzija 2 mg/kg/h u trajanju od 2 sata, a zatim 1,2 mg/kg/h do 24 sata poslijeoperacijski. Doziranje ketamina je za bolus bilo 0,35 mg/kg i.v., iza čega je slijedila kontinuirana infuzija 0,2 mg/kg/h u trajanju od 2 sata, a zatim 0,12 mg/kg/h do 24 sata poslijeoperacijski. Uspoređujući intraoperacijsku potrošnju opioida, intenzitet bola i ukupnu potrošnju opioida tijekom prva dva poslijeoperacijska dana, nisu našli značajne razlike između primijenjenih intervencija i kontrola. S obzirom da su rezultati za intervencije lidokainom i ketaminom prešli granicu beskorisnosti (engl. *futility boundary*), autori su odlučili zaustaviti istraživanje s polovicom maksimalnog broja uključenih ispitanika.

García-Navia i sur. (151) proveli su istraživanje u žena podvrgnutih elektivnoj ginekološkoj laparotomiji. Na relativno malom uzorku od 33 bolesnice (11 u svakoj skupini) ispitali su učinke bolusa lidokaina (1,5 mg/kg i.v.) i bolusa ketamina (0,5 mg/kg i.v.) u odnosu na placebo. Sukladno našim rezultatima, zabilježili su smanjene intraoperacijske potrebe za opioidima u obje eksperimentalne skupine. Međutim, nisu uspjeli dokazati statistički značajan učinak na potrošnju opioida unutar 24 sata nakon operacije, kao niti na vrijednosti VAS ljestvice bola u istom vremenskom razdoblju. Zbog činjenice da u ovoj studiji nije primijenjena kontinuirana infuzija ispitivanih anestetika, već samo jednokratni bolus prije incizije kože, moguće je da je to uzrok zbog kojega je izostao pozitivan utjecaj na poslijeoperacijske ishode.

Jendoubi i sur. (164) istražili su učinke lidokaina i ketamina u 60 ispitanika kod kojih je učinjen elektivni operativni zahvat otvorene nefrektomije. Podijelili su ispitanike u tri jednake skupine prema vrsti lijeka: lidokain (bolus od 1,5 mg/kg i.v. u trenutku indukcije, a nakon toga kontinuirana infuzija do 24 sata po završetku operacije), ketamin (bolus od 0,15 mg/kg i.v. u trenutku indukcije, a nakon toga kontinuirana infuzija do 24 sata po završetku operacije) te placebo. Kumulativna potrošnja opioida unutar prva 24 sata poslijeoperacijski i intenzitet bola određivan VAS ljestvicom tijekom 48 sati bili su značajno niži u obje skupine bolesnika koji su primili lidokain i ketamin u usporedbi s kontrolnom skupinom. U odnosu na naše istraživanje, dobivene razlike u postignutoj analgetskoj učinkovitosti mogu biti posljedica različitog trajanja infuzije s obzirom na duljinu primjene od 24 sata. Ova studija nije potvrdila razlike u intraoperacijskoj potrošnji opioida jer taj parametar autori nisu promatrali u kontekstu ishoda, već su opioide tijekom trajanja kirurškog zahvata titrirali prema zadanim vremenskim intervalima u svih bolesnika jednako, a ne prema potrebama ovisno o pokazateljima.

Kod bolesnika podvrgnutih otvorenom resekcijskom zahvatu jetre, Dhir i sur. (165) su ispitali analgetski doprinos niskih doza lidokaina, ketamina i njihove kombinacije intratekalnoj primjeni morfija. Ukupno 124 bolesnika je randomizirano u četiri skupine jednake po broju ispitanika. Navedeni anestetici primijenjeni su samo putem kontinuiranih infuzija te je u jednoj skupini primijenjen lidokain (0,33 mg/kg/h), u drugoj ketamin (0,07 mg/kg/h), u trećoj lidokain (0,33 mg/kg/h) s ketaminom (0,07 mg/kg/h), a u četvrtoj placebo. Infuzije su pokrenute neposredno nakon indukcije, a zaustavljene 30 minuta prije završetka operativnog zahvata. Nije bilo značajnih razlika u potrošnji opioida niti s jednom primijenjenom intervencijom u usporedbi s placeboom tijekom prva tri poslijeoperacijska dana. Što se tiče praćenja intenziteta bola, autori su analizom svih podataka i usporedbama među skupinama utvrdili statistički značajno bolju analgeziju drugog poslijeoperacijskog dana kod bolesnika koji su primili ketamin. Kombinacija oba anestetika nije pokazala prednost primjene u ispitivanim parametrima niti u jednoj vremenskoj točki evaluacije s obzirom na njihovu zasebnu primjenu i placebo. Ovi se podaci gotovo u potpunosti poklapaju s našima.

Za razliku od ranije navedenih studija, Imani i sur. (166) su nedavno objavili istraživanje gdje nisu uspoređivali lidokain i ketamin odvojeno, već isključivo njihovu kombinaciju u odnosu na placebo. Ova je studija provedena na 80 bolesnika podvrgnutih različitim zahvatima u abdominalnoj kirurgiji otvorenim pristupom. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine: 40 ispitanika je primilo intravensku infuziju mješavine lidokaina i ketamina brzinom 0,5 mg/kg/h, dok je preostalih 40 ispitanika primilo placebo. Početak primjene infuzija uslijedio je 30 minuta



nakon početka operacije, a zaustavljene su po završetku zahvata. Zapaženo je signifikantno smanjenje jačine bola i potrošnje analgetika u prvih 24 sata poslijeoperacijski kod bolesnika u kojih je primijenjena mješavina lidokaina i ketamina. Naočigled, zaključak ove studije sugerira učinkovitost kombinacije lidokaina i ketamina, što je u suprotnosti s našim podacima i onima koje su objavili Dhir i sur. (165). Međutim, u ovome istraživanju nije provedena usporedba s primjenom svakog anestetika zasebno, zbog čega povoljni učinak njihove mješavine može biti posljedica učinka samo jednoga od njih. Stoga zaključak koji proizlazi o učinkovitosti same kombinacije treba uzeti sa zadržkom. Nedostatak je i taj što je uključena vrlo heterogena skupina operacija (histerektomije, gastrektomije, kolektomije, kolecistektomije, splenektomije) što podrazumijeva vrlo varijabilno vrijeme trajanja infuzija, a koje se prema podacima iz literature naglašava kao faktor koji je potrebno definirati zbog mogućeg utjecaja na samu učinkovitost primjene. Gledajući iz perspektive istovrsnosti učinjenih kirurških zahvata, radi se o premalom uzorku da bi se mogli izvući valjani zaključci.

Naši rezultati nisu utvrdili statistički značajan učinak lidokaina i ketamina, bilo u zasebnoj ili kombiniranoj primjeni, na vrijeme do pojave prve peristaltike. Nakon kolorektalnog operativnog zahvata oko 40 % bolesnika razvije komplikaciju poslijeoperacijskog ileusa, a povratak intestinalnog motiliteta jedan je od prvih znakova oporavka funkcije crijeva (188, 189). Pokazalo se da multimodalni pristup u terapiji akutnog bola s ciljem ograničenja uporabe opioidnih analgetika smanjuje rizik nastanka poslijeoperacijskog ileusa koji znatno pridonosi perioperacijskom morbiditetu (93).

Dvije meta-analize ispitivale su utjecaj intravenskih infuzija lidokaina na oporavak gastrointestinalne funkcije u kolorektalnoj kirurgiji. Cooke i sur. (190) prikupili su 9 randomiziranih kliničkih studija s uključenih 405 bolesnika podvrgnutih kolorektalnim resekcijskim zahvatima. Zaključili su da je perioperacijska kontinuirana infuzija lidokaina povezana sa značajno ranijim povratkom funkcije crijeva i smanjenom učestalošću poslijeoperacijskog ileusa, naglašavajući pritom razlike u duljini trajanja infuzije i provođenje ERAS perioperacijskog protokola kao čimbenike s mogućim utjecajem na navedene benefite. Druga, novija meta-analiza na 696 ispitanika u 13 randomiziranih kliničkih istraživanja objavljenih u razdoblju od 2006. do 2020. god. također je pokazala ubrzani poslijeoperacijski oporavak funkcije crijeva s intravenskom primjenom lidokaina u odnosu na placebo (191). Autori ovdje ističu pozitivnu korelaciju svojih rezultata s poboljšanom kontrolom bola uzrokovanog analgetskim učinkom lidokaina.

Obje navedene meta-analize sugeriraju moguće razloge zbog čega lidokain u našoj studiji nije imao utjecaja na raniji povratak peristaltičke aktivnosti crijeva. Tijekom našega istraživanja nisu implementirane procedure ERAS protokola, a primjena lidokainskih infuzija nije dovela do smanjenog intenziteta bola koji se povezuje s ranijim oporavkom funkcije crijeva. U prilog tome govori i istraživanje koje su proveli Ho i sur. (192) gdje su na uzorku od 58 kirurških bolesnika nakon otvorenog kolorektalnog zahvata došli do vrlo sličnih rezultata kao i mi. Analizirali su učinak produljene infuzije lidokaina i usporedili ga s placebo. Lidokain su primijenili u bolusu od 1,5 mg/kg nakon indukcije, a zatim kontinuirano tijekom 48 sati u dozi od 1 mg/kg/h. Ni s 48-satnom primjenom infuzije lidokaina nisu dokazali brži povratak peristaltike crijeva, smanjenu razinu poslijeoperacijskog bola ni kraće vrijeme boravka u bolnici. Jedini statistički značajan rezultat koji su dobili bio je smanjena kumulativna poslijeoperacijska potrošnja opioida. Naime ni autori, kao ni mi, nisu primijenili perioperacijske tehnike ERAS protokola koje dodatno utječu na oporavak. U kolorektalnoj kirurgiji su tim programom obuhvaćene mjere za poboljšanje ishoda kirurškog liječenja poput izbjegavanja prijeoperacijskog gladovanja i pripreme crijeva, izbjegavanja postavljanja nazogastričnih sondi i abdominalnih drenova, korištenje epiduralne analgezije, rana enteralna nutritivna potpora i rana mobilizacija bolesnika. Sve navedeno nam dokazuje da je problem produljenog poslijeoperacijskog oporavka funkcije crijeva multifaktorijalan, odnosno da kontinuirana primjena infuzije lidokaina i manja potrošnja opioida nisu jedini čimbenici koji utječu na raniji povratak motiliteta crijeva.

Što se tiče utjecaja ketamina na vrijeme do pojave prve peristaltike, naši rezultati su u skladu s ranije provedenim istraživanjima (164, 193). U randomiziranoj studiji na otvorenim resekcijama crijeva, McKay i sur. (193) su pratili dvije skupine bolesnika, ketaminsku (19 ispitanika) i kontrolnu (22 ispitanika). U prvoj su skupini primijenili male doze ketamina (bolus 1,5 mg/kg prije incizije te kontinuirano 0,15 mg/kg/h), dok je kod druge korišten placebo. Nisu utvrdili statistički značajnu razliku u povratku intestinalne funkcije između promatranih skupina. Ovi su rezultati različiti od nekih drugih studija gdje se primjena ketamina povezuje s bržim oporavkom funkcije crijeva (194, 195). Unatoč tomu što ima izražena analgetska svojstva i smanjuje potrošnju opioida, potencijalno je moguće njegov negativni učinak na motilitet crijeva. Rezultati nedavnog eksperimentalnog istraživanja otkrili su da ketamin, pri klinički relevantnim koncentracijama, snažno inhibira muskarinsku struju kationa (engl. *muscarinic cationic current*,  $mI_{CAT}$ ) koja pokreće kontrakcije u glatkim mišićima crijeva (196).

Analizirajući učestalost PONV-a, rezultati naše studije nisu pokazali statistički značajnu razliku između primijenjenih intervencija i placeba. Općenito, PONV je česta poslijeoperacijska komplikacija koja negativno utječe na oporavak i zadovoljstvo bolesnika. Incidencija varira ovisno o vrsti učinjenog operativnog zahvata, a u kolorektalnoj kirurgiji se kreće između 12 – 47 % (197). Ženski spol, prisutnost PONV-a od ranije, vrsta operacije, vrsta i trajanje anestezije, primjena opioida i dušikovog oksidula ( $N_2O$ ), samo su neki od mnogobrojnih rizičnih čimbenika koji pridonose nastanku PONV-a.

Rezultati objavljenih kliničkih studija koje su ispitivale učinak lidokaina i ketamina na PONV su kontradiktorni. Meta-analiza Cooke i sur. (190) potvrdila je naše rezultate i izvijestila o izostanku pozitivnog učinka lidokainskih infuzija na PONV, dok su neke druge randomizirane studije zabilježile signifikantno smanjenje PONV-a s primjenom lidokaina (126, 164). Da ni kontinuirana infuzija ketamina nije reducirala učestalost PONV-a, unatoč smanjenoj potrošnji opioida, zabilježilo je nekoliko autora u svojim istraživanjima, kao i mi u našem (164, 194). S druge pak strane, u ranije spomenutom sustavnom pregledu, Brinck i sur. (187) utvrđuju suprotni rezultat te navode podatak o smanjenoj učestalosti PONV-a s primjenom ketamina (23 %) u odnosu na placebo (27 %). Na temelju navedenog može se zaključiti da intravenske infuzije navedenih anestetika i opioidi sami po sebi ne dovode do smanjenja odnosno povećanja PONV-a te da je izvjestan utjecaj drugih čimbenika.

U našem istraživanju nisu utvrđene statistički značajne razlike u duljini boravka provedenom u jedinici intenzivne medicine i duljini trajanja hospitalizacije između ispitanika koji su primili neku od intervencija ispitivanim anestheticima i onih koji su primili placebo. Potrebno je napomenuti da su na boravak u jedinici intenzivne medicine u velikoj mjeri utjecale subjektivne procjene vodećih liječnika te organizacijske odluke (npr. smanjeni smještajni kapaciteti zbog povećanog broja prijema hitnih bolesnika). Otpust bolesnika iz bolnice bio je, prije svega, uvjetovan adekvatnim kliničkim oporavkom. Kod bolesnika podvrgnutih kolorektalnoj resekciji s nekomplikiranim tijekom oporavka, duljina hospitalizacije trajala je 7 dana od učinjenog operativnog zahvata, što je standardizirana klinička praksa u našoj ustanovi. S obzirom da kod ovih parametara poslijeoperacijskog oporavka nismo unaprijed definirali jasne kriterije premještanja i otpusta iz bolnice, smatramo ovo jednim od ograničenja studije.

Dodatno je potrebno naglasiti i ograničenja povezana s interpretacijom rezultata koji se odnose na CRP. Kako je ranije spomenuto, serumske razine CRP-a postižu vršne vrijednosti 24 – 72 sata nakon elektivnih resekcija kolorektalnog karcinoma. Budući da je uzorkovanje krvi u

našem istraživanju bilo protokolirano unutar prvih 36 sati od završetka operativnog zahvata, utjecaj ispitivanih intervencija na vršne koncentracije i intenzitet porasta CRP-a ostao je nepoznat. Nadalje, iako su IL-6 i IL-8 potencijalni prognostički biomarkeri kolorektalnog karcinoma, smanjenje razina ovih markera ne može odrediti hoće li doći i do smanjenja recidiva tumora. Na kraju, ovo je jednocentrična klinička studija s ograničenim brojem ispitanika, stoga su potrebne dodatne studije s većim uzorkom za validaciju dobivenih podataka.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenoga istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Intravenska primjena anestetika lidokaina i ketamina tijekom operativnog zahvata resekcije kolorektalnog karcinoma nije smanjila razine reaktanata akutnog poslijeoperacijskog upalnog odgovora (broj leukocita, CRP, IL-6 i IL-8).
- Kombinacija lidokaina i ketamina nije rezultirala interakcijom, niti aditivnom niti multiplikativnom (sinergijskom).
- Oba anestetika, bilo u zasebnoj primjeni ili kombinaciji, značajno su smanjili potrošnju opioidnih analgetika tijekom operativnog zahvata.
- Intervencija ketaminom, zasebno i u kombinaciji s lidokainom, značajno je smanjila intenzitet poslijeoperacijskog bola mjenog VAS bodovnim ocjenama.
- Primjena lidokaina i ketamina nije rezultirala značajnim smanjenjem kumulativne potrošnje analgetika u 48-satnom poslijeoperacijskom razdoblju.
- Niti jedna od primijenjenih intervencija nije ubrzala poslijeoperacijski oporavak u smislu ranijeg povrata motiliteta crijeva, smanjenja učestalosti PONV-a, smanjene duljine boravka u JIM-u i trajanja hospitalizacije.
- Iako je ketamin rezultirao boljim učinkom na poslijeoperacijsku analgeziju, nema konačnih dokaza za prednost jednog anestetika u odnosu na drugi, stoga izbor između lidokaina i ketamina treba temeljiti na kliničkim karakteristikama bolesnika.
- Intraoperacijska primjena lidokaina i/ili ketamina pokazala se sigurnom s obzirom da niti u jednog ispitanika nisu zabilježeni nikakvi štetni učinci.
- Unatoč tome što nije dokazan njihov protuupalni učinak, lidokain i ketamin se mogu koristiti kao sigurni, učinkoviti, jeftini te lako primjenjivi adjuvantni lijekovi za multimodalnu analgeziju kod bolesnika u kolorektalnoj kirurgiji.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj je istraživanja bio istražiti učinke intraoperacijske intravenske primjene anestetika lidokaina i ketamina, zasebno i u kombinaciji, na akutni upalni odgovor, analgeziju i poslijeoperacijski oporavak kod bolesnika podvrgnutih otvorenoj resekciji kolorektalnog karcinoma.

**Nacrt studije:** Ovo je bilo prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko istraživanje s  $2 \times 2$  faktorijalnim dizajnom.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 82 ispitanika podvrgnutih elektivnom otvorenom operativnom zahvatu resekcije kolorektalnog karcinoma. Randomizirani su u jednu od četiri skupine: lidokain i ketamin ( $n = 21$ ), lidokain i placebo ( $n = 21$ ), ketamin i placebo ( $n = 21$ ) i placebo i placebo ( $n = 19$ ). Nakon indukcije opće anestezije svi su ispitanici primili intravenski bolus (lidokain 1,5 mg/kg i/ili ketamin 0,5 mg/kg i/ili isti volumen placeba) zatim kontinuiranu infuziju (lidokain 2 mg/kg/h i/ili ketamin 0,2 mg/kg/h ili isti volumen placeba) sve do završetka operativnog zahvata. Za procjenu učinka na akutni upalni odgovor, određivana je dinamika promjena broja leukocita, C-reaktivnog proteina i interleukina (IL-6, IL-8). Uzorci krvi uzorkovani su neposredno prije indukcije opće anestezije, 12 i 36 sati nakon završetka operativnog zahvata. Učinak na analgeziju evaluiran je praćenjem intraoperacijske potrošnje opioidnih analgetika, 48-satne poslijeoperacijske potrošnje svih ostalih analgetika te mjerenjem intenziteta bola korištenjem vizualno analogne ljestvice 2, 4, 12, 24, 36 i 48 sati nakon završetka operativnog zahvata. Vrijeme do pojave prve peristaltike, prisutnost poslijeoperacijske mučnine i povraćanja, duljina boravka u jedinici intenzivne medicine i duljina trajanja hospitalizacije korišteni su kao parametri za praćenje poslijeoperacijskog oporavka bolesnika.

**Rezultati:** Nisu utvrđene značajne razlike u koncentraciji mjerenih upalnih markera niti s jednom od primijenjenih intervencija lidokaina i ketamina u usporedbi s placebo. Nije dokazana značajna interakcija, niti aditivna niti multiplikativna, između lidokaina i ketamina na upalne markere 12 i 36 sati nakon operacije. Lidokain i ketamin, bilo u zasebnoj primjeni ili kombinaciji, značajno su smanjili intraoperacijsku potrošnju opioidnih analgetika naspram placeba te osim lidokaina zasebno, smanjili su i intenzitet poslijeoperacijskog bola. Niti jedna od primijenjenih intervencija nije značajno utjecala na parametre poslijeoperacijskog oporavka.

**Zaključak:** Kombinacija intravenske primjene lidokaina i ketamina tijekom operativnog zahvata otvorene resekcije kolorektalnog karcinoma ne nudi prednosti u usporedbi s njihovom pojedinačnom primjenom.

**Ključne riječi:** analgezija, C-reaktivni protein, interleukin-6, interleukin-8, ketamin, kolorektalni karcinom, lidokain.

## 9. SUMMARY

“The Effect of Intravenous Lidocaine and Ketamine Administration on Serum Levels of Acute Inflammatory Response Reactants and Analgesia in Colorectal Cancer Surgery”

**Objectives:** The aim of the study was to examine the effects of intraoperative intravenous administration of anesthetics, lidocaine and ketamine, separately and in combination, on the acute inflammatory response, analgesia, and postoperative recovery in patients undergoing open resection for colorectal cancer.

**Study Design:** This was a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial with a  $2 \times 2$  factorial design.

**Participants and Methods:** The study involved 82 participants undergoing elective open surgical resection of colorectal cancer. The patients were randomized into one of four groups: lidocaine and ketamine ( $n = 21$ ), lidocaine and placebo ( $n = 21$ ), ketamine and placebo ( $n = 21$ ), and placebo and placebo ( $n = 19$ ). After the induction of general anesthesia, all subjects received an intravenous bolus (lidocaine 1.5 mg/kg and/or ketamine 0.5 mg/kg and/or the same volume of placebo) followed by a continuous infusion (lidocaine 2 mg/kg/h and/or ketamine 0.2 mg/kg/h and/or the same volume of placebo) until the completion of the surgery. To assess the effects on the acute inflammatory response, the dynamics of changes in leukocyte count, C-reactive protein, and interleukins (IL-6, IL-8) were evaluated. Blood samples were collected immediately before the induction of general anesthesia, and 12 and 36 hours after the surgery. The effect on analgesia was evaluated by measuring intraoperative consumption of opioid analgesics, 48-hour postoperative consumption of all other analgesics, and pain intensity scores on a visual analogue scale at 2, 4, 12, 24, 36, and 48 hours postoperatively. The time to the onset of first peristalsis, incidence of postoperative nausea and vomiting, length of stay in the intensive care unit, and duration of hospitalization were used as parameters to monitor patients' postoperative recovery.

**Results:** No significant differences were found in the concentration of the measured inflammatory markers with any of the applied interventions of lidocaine and ketamine compared to placebo. No significant interaction, neither additive nor multiplicative, was confirmed between lidocaine and ketamine on inflammatory markers 12 and 36 hours after the



surgery. Lidocaine and ketamine, whether used separately or in combination, significantly reduced intraoperative opioid consumption compared to placebo, and, except for lidocaine alone, reduced the intensity of postoperative pain. None of the interventions significantly influenced the parameters of postoperative recovery.

**Conclusion:** The combination of intravenous administration of lidocaine and ketamine during the surgical procedure of open resection of colorectal cancer offers no advantages compared to their individual use.

**Keywords:** Analgesia; Colorectal Cancer; C-Reactive Protein; Interleukin-6; Interleukin-8; Ketamine; Lidocaine

**10. LITERATURA**

1. Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):291.
2. Carrillo JLM, Rodríguez FPC, Coronado OG, García MAM, Cordero JFC. Physiology and pathology of innate immune response against pathogens. U: Rezaei N, urednik. *Physiology and pathology of immunology* [Internet]. London: IntechOpen; 2017. str. 99-134. Dostupno na adresi: <https://www.intechopen.com/chapters/56849>. Datum pristupa: 28.11.2023.
3. Gasteiger G, D'Oswaldo A, Schubert DA, Weber A, Bruscia EM, Hartl D. Cellular innate immunity: an old game with new players. *J Innate Immun.* 2017;9(2):111-25.
4. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol.* 2004;40(12):845-59.
5. Mantovani A, Garlanda C. Humoral innate immunity and acute-phase proteins. *N Engl J Med.* 2023;388(5):439-52.
6. Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, Rossaint J. Systemic inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection. *Anesth Analg.* 2020;131(6):1693-707.
7. Caballero-Herrero MJ, Jumilla E, Buitrago-Ruiz M, Valero-Navarro G, Cuevas S. Role of damage-associated molecular patterns (DAMPs) in the postoperative period after colorectal surgery. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3862.
8. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):49.
9. Gaudino SJ, Kumar P. Cross-talk between antigen presenting cells and T cells impacts intestinal homeostasis, bacterial infections, and tumorigenesis. *Front Immunol.* 2019;10:360.
10. Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F, i sur. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation. *Front Immunol.* 2017;8:292.
11. Edomskis PP, Dik WA, Sparreboom CL, Nagtzaam NMA, van Oudenaren A, Lambrechts DPV, i sur. Monocyte response after colorectal surgery: a prospective cohort study. *Front Immunol.* 2022;13:1031216.
12. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol.* 2014;5:491.

13. Li, Y., Wang, W., Yang, F. Xu Y, Feng C, Zhao Y. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Commun Signal*. 2019;17:147.
14. Angka L, Khan ST, Kilgour MK, Xu R, Kennedy MA, Auer RC. Dysfunctional natural killer cells in the aftermath of cancer surgery. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1787.
15. Market M, Tennakoon G, Auer RC. Postoperative natural killer cell dysfunction: the prime suspect in the case of metastasis following curative cancer surgery. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11378.
16. Song JW, Goligorsky MS. Perioperative implication of the endothelial glycocalyx. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(2):92-102.
17. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:157-83.
18. Thordardottir S, Vikingsdottir T, Bjarnadottir H, Jonsson H Jr, Gudbjornsson B. Activation of complement following total hip replacement. *Scand J Immunol*. 2016;83(3):219-24.
19. Lee GR. Molecular mechanisms of t helper cell differentiation and functional specialization. *Immune Netw*. 2023;23(1):e4.
20. Ivanova EA, Orekhov AN. T helper lymphocyte subsets and plasticity in autoimmunity and cancer: an overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:327470.
21. Sun CY, Yang N, Zheng ZL, Liu D, Xu QL. T helper 17 (Th17) cell responses to the gut microbiota in human diseases. *Biomed Pharmacother*. 2023;161:114483.
22. Mertowska P, Mertowski S, Podgajna M, Grywalska E. The importance of the transcription factor foxp3 in the development of primary immunodeficiencies. *J Clin Med*. 2022;11(4):947.
23. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol*. 2015;6:257.
24. Ghosh D, Jiang W, Mukhopadhyay D, Mellins ED. New insights into B cells as antigen presenting cells. *Curr Opin Immunol*. 2021;70:129-37.
25. Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2015;53(1):23-8.
26. Chang CC, Peng SY, Tsao HH, Huang HT, Lai XY, Hsu HJ, i sur. A multitarget therapeutic peptide derived from cytokine receptors based on in silico analysis alleviates cytokine-stimulated inflammation. *Front Pharmacol*. 2022;13:853818.
27. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of inflammation. *Methods Mol Biol*. 2018;1803:57-79.

28. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: from clinical significance to quantification. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(15):e2004433.
29. Altan-Bonnet G, Mukherjee R. Cytokine-mediated communication: a quantitative appraisal of immune complexity. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(4):205-17.
30. Hu Q, Bian Q, Rong D, Wang L, Song J, Huang HS, i sur. JAK/STAT pathway: extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1110765.
31. Xiao T, Yan Z, Xiao S, Xia Y. Proinflammatory cytokines regulate epidermal stem cells in wound epithelialization. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):232.
32. Guo J, Yuan F, Yang Y, Li Y, Bao F, Guo X, i sur. Genetic polymorphisms of cytokines might affect postoperative sufentanil dosage for analgesia in patients. *J Pain Res*. 2020;13:1461-70.
33. Weinbroum AA. Postoperative hyperalgesia- a clinically applicable narrative review. *Pharmacol Res*. 2017;120:188-205.
34. Dąbrowska AM, Słotwiński R. The immune response to surgery and infection. *Cent Eur J Immunol*. 2014;39(4):532-7.
35. Scholl R, Bekker A, Babu R. Neuroendocrine and immune responses to surgery. *Internet J Anesthesiol*. 2012;30(3):1-8.
36. Powell AC, Stopfkuchen-Evans M, Urman RD, Bleday R. Decreasing the surgical stress response and an initial experience from the enhanced recovery after surgery colorectal surgery program at an academic institution. *Int Anesthesiol Clin*. 2017;55(4):163-78.
37. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:127.
38. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Ann Surg*. 2016;264(1):73-80.
39. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):109-17.
40. O'Rourke K, Huddart S. Surgical stress response and cancer outcomes: a narrative review. *Dig Med Res*. 2020;3:65.
41. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ*. 2020;20(9):321-8.

42. Alhayyan A, McSorley S, Roxburgh C, Kearns R, Horgan P, McMillan D. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Open Sci.* 2019;2(1):1-21.
43. Gideon A, Sauter C, Ehlert U, von Känel R, Wirtz PH. Aldosterone hyperreactivity to acute psychosocial stress induction in men with essential hypertension. *Horm Behav.* 2021;134:105018.
44. Helander EM, Webb MP, Menard B, Prabhakar A, Helmstetter J, Cornett EM, i sur. Metabolic and the surgical stress response considerations to improve postoperative recovery. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(5):33.
45. Allen CJ, Griswold AJ, Schulman CI, Sleeman D, Levi JU, Livingstone AS, i sur. Global gene expression change induced by major thoracoabdominal surgery. *Ann Surg.* 2017;266(6):981-7.
46. Shankar Hari M, Summers C. Major surgery and the immune system: from pathophysiology to treatment. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(6):588-93.
47. Bain CR, Myles PS, Corcoran T, Dieleman JM. Postoperative systemic inflammatory dysregulation and corticosteroids: a narrative review. *Anaesthesia.* 2023;78(3):356-70.
48. Dobson GP. Trauma of major surgery: a global problem that is not going away. *Int J Surg.* 2020;81:47-54.
49. Timmermans K, Kox M, Vaneker M, van den Berg M, John A, van Laarhoven A, i sur. Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients. *Intensive Care Med.* 2016;42(4):551-61.
50. Leijte GP, Custers H, Gerretsen J, Heijne A, Roth J, Vogl T, i sur. Increased plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression and postoperative infections in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Front Immunol.* 2018;9:663.
51. Tang F, Tie Y, Tu C, Wei X. Surgical trauma-induced immunosuppression in cancer: recent advances and the potential therapies. *Clin Transl Med.* 2020;10(1):199-223.
52. Lee JM, Han HJ, Choi WK, Yoo S, Baek S, Lee J. Immunomodulatory effects of intraoperative dexmedetomidine on T helper 1, T helper 2, T helper 17 and regulatory T cells cytokine levels and their balance: a prospective, randomised, double-blind, dose-response clinical study. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):164.
53. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000;93(3):858-75.

54. Reikeras O, Borgen P, Reseland JE, Lyngstadaas SP. Changes in serum cytokines in response to musculoskeletal surgical trauma. *BMC Res Notes*. 2014;7:128.
55. Liu C-C, Ahearn JM. Acute-phase proteins and inflammation: immunological and clinical implications. U: Lotze MT, Thomson AW, urednici. *Measuring immunity*. London: Elsevier Academic Press; 2005. str. 131-43.
56. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery*. 2015;157(2):362-80.
57. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(8):551-67.
58. Beilin B, Bessler H, Mayburd E, Smirnov G, Dekel A, Yardeni I, i sur. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology*. 2003;98(1):151-5.
59. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, i sur. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10-32.
60. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Epidemiologija raka debelog crijeva u Hrvatskoj. Zagreb; 2023. Dostupno na adresi :<https://www.hzjz.hr/aktualnosti/epidemiologija-raka-debelog-crijeva-u-hrvatskoj-2/>. Datum pristupa: 16.12.2023.
61. Punt CJ, Koopman M, Vermeulen L. From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(4):235-46.
62. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020;158(2):291-302.
63. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(2):89-103.
64. Tieng FYF, Baharudin R, Abu N, Mohd Yunus RI, Lee LH, Ab Mutalib NS. Single cell transcriptome in colorectal cancer-current updates on its application in metastasis, chemoresistance and the roles of circulating tumor cells. *Front Pharmacol*. 2020;11:135.
65. Miranda A, Hamilton PT, Zhang AW, Pattnaik S, Becht E, Mezheyeuski A, i sur. Cancer stemness, intratumoral heterogeneity, and immune response across cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(18):9020-9.
66. Hervieu C, Christou N, Battu S, Mathonnet M. The role of cancer stem cells in colorectal cancer: from the basics to novel clinical trials. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):1092.

67. Dang Y, Shi X, Xu W, Zuo M. The effect of anesthesia on the immune system in colorectal cancer patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:7940603.
68. Forget P, Aguirre JA, Bencic I, Borgeat A, Cama A, Condrón C, i sur. How anesthetic, analgesic and other non-surgical techniques during cancer surgery might affect postoperative oncologic outcomes: a summary of current state of evidence. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5):592.
69. Santander Ballestín S, Lanuza Bardaji A, Marco Continente C, Luesma Bartolomé MJ. Antitumor anesthetic strategy in the perioperative period of the oncological patient: a review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:799355.
70. Mezheyeuski A, Micke P, Martín-Bernabé A, Backman M, Hrynchyk I, Hammarström K, i sur. The immune landscape of colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5545.
71. Zafari N, Khosravi F, Rezaee Z, Esfandyari S, Bahiraei M, Bahramy A, i sur. The role of the tumor microenvironment in colorectal cancer and the potential therapeutic approaches. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(8):e24585.
72. Safaei S, Sajed R, Shariftabrizi A, Dorafshan S, Saeednejad Zanjani L, Dehghan Manshadi M, i sur. Tumor matrix stiffness provides fertile soil for cancer stem cells. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):143.
73. Li J, Chen D, Shen M. Tumor microenvironment shapes colorectal cancer progression, metastasis, and treatment responses. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:869010.
74. Czajka-Francuz P, Cisoń-Jurek S, Czajka A, Kozaczka M, Wojnar J, Chudek J, i sur. Systemic interleukins' profile in early and advanced colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(1):124.
75. Bartolini I, Risaliti M, Ringressi MN, Melli F, Nannini G, Amedei A, i sur. Role of gut microbiota-immunity axis in patients undergoing surgery for colorectal cancer: focus on short and long-term outcomes. *World J Gastroenterol*. 2020;26(20):2498-513.
76. Smet A, Kupcinkas J, Link A, Hold GL, Bornschein J. The role of microbiota in gastrointestinal cancer and cancer treatment: chance or curse? *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(3):857-74.
77. Pandey H, Tang DWT, Wong SH, Lal D. Gut microbiota in colorectal cancer: biological role and therapeutic opportunities. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):866.
78. Koliarakis I, Athanasakis E, Sgantzios M, Mariolis-Sapsakos T, Xynos E, Chrysos E, i sur. Intestinal microbiota in colorectal cancer surgery. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):3011.

79. Gibiino G, Binda C, Cristofaro L, Sbrancia M, Coluccio C, Petraroli C, i sur. Dysbiosis and gastrointestinal surgery: current insights and future research. *Biomedicines*. 2022;10(10):2532.
80. Brown KGM, Solomon MJ, Mahon K, O'Shannassy S. Management of colorectal cancer. *BMJ*. 2019;366:14561.
81. Andersson B, Ansari D, Nordén M, Nilsson J, Andersson R. Surgical stress response after colorectal resection. *Int Surg*. 2013;98(4):292-9.
82. Sido B, Teklote JR, Hartel M, Friess H, Büchler MW. Inflammatory response after abdominal surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004;18(3):439-54.
83. Huang HW, Chang CC, Wang CS, Lin KH. Association between inflammation and function of cell adhesion molecules influence on gastrointestinal cancer development. *Cells*. 2021;10(1):67.
84. Lindberg M, Franklin O, Svensson J, Franklin KA. Postoperative pain after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(7):1265-72.
85. Wang X, Li T. Postoperative pain pathophysiology and treatment strategies after CRS + HIPEC for peritoneal cancer. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):62.
86. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, i sur. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg*. 2003;97(3):822-7.
87. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017;10:2287-98.
88. Mazzotta E, Villalobos-Hernandez EC, Fiorda-Diaz J, Harzman A, Christofi FL. Postoperative ileus and postoperative gastrointestinal tract dysfunction: pathogenic mechanisms and novel treatment strategies beyond colorectal enhanced recovery after surgery protocols. *Front Pharmacol*. 2020;11:583422.
89. Jipa M, Isac S, Klimko A, Simion-Cotorogea M, Martac C, Cobilinschi C, i sur. Opioid-sparing analgesia impacts the perioperative anesthetic management in major abdominal surgery. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(4):487.
90. Piegeler T, Hollmann MW, Borgeat A, Lirk P. Do amide local anesthetics play a therapeutic role in the perioperative management of cancer patients? *Int Anesthesiol Clin*. 2016;54(4):e17-e32.
91. Wall T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):135-50.



92. Szczepaniak A, Fichna J, Zielińska M. Opioids in cancer development, progression and metastasis: focus on colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(1):6.
93. Harnsberger CR, Maykel JA, Alavi K. Postoperative ileus. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(3):166-70.
94. Namba Y, Hirata Y, Mukai S, Okimoto S, Fujisaki S, Takahashi M, i sur. Clinical indicators for the incidence of postoperative ileus after elective surgery for colorectal cancer. *BMC Surg.* 2021;21(1):80.
95. Bae JH, Lee CS, Han SR, Park SM, Lee YS, Lee IK. Differences in the prognostic impact of post-operative systemic inflammation and infection in colorectal cancer patients: using white blood cell counts and procalcitonin levels. *Surg Oncol.* 2020;35:374-81.
96. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52(4):561-71.
97. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-54.
98. Alhayyan AM, McSorley ST, Kearns RJ, Horgan PG, Roxburgh CSD, McMillan DC. The relationship between anaesthetic technique, clinicopathological characteristics and the magnitude of the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing elective surgery for colon cancer. *PLoS One.* 2020;15(4):e0228580.
99. Yeung DE, Peterknecht E, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torrance AW. C-reactive protein can predict anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(6):1147-62.
100. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, Güller U, i sur. Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Ann Surg.* 2012;256(2):245-50.
101. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med.* 2020;217(5):e20190347.
102. Procházka V, Lacina L, Smetana K Jr, Svoboda M, Skřivanová K, Beňovská M, i sur. Serum concentrations of proinflammatory biomarker interleukin-6 (IL-6) as a predictor of postoperative complications after elective colorectal surgery. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):384.

103. Park JW, Chang HJ, Yeo HY, Han N, Kim BC, Kong SY, i sur. The relationships between systemic cytokine profiles and inflammatory markers in colorectal cancer and the prognostic significance of these parameters. *Br J Cancer*. 2020;123(4):610-8.
104. Li J, Huang L, Zhao H, Yan Y, Lu J. The role of interleukins in colorectal cancer. *Int J Biol Sci*. 2020;16(13):2323-39.
105. Chung SS, Wu Y, Okobi Q, Adekoya D, Atefi M, Clarke O, i sur. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$  increased telomerase activity through NF- $\kappa$ B/STAT1/STAT3 activation, and withaferin a inhibited the signaling in colorectal cancer cells. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5958429.
106. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med*. 2011;26(2):73-87.
107. Matsushima K, Shichino S, Ueha S. Thirty-five years since the discovery of chemotactic cytokines, interleukin-8 and MCAF: a historical overview. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2023;99(7):213-26.
108. Bazzichetto C, Milella M, Zampiva I, Simionato F, Amoreo CA, Buglioni S, i sur. Interleukin-8 in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of its potential role as a prognostic biomarker. *Biomedicines*. 2022;10(10):2631.
109. Sanmamed MF, Carranza-Rua O, Alfaro C, Oñate C, Martín-Algarra S, Perez G, i sur. Serum interleukin-8 reflects tumor burden and treatment response across malignancies of multiple tissue origins. *Clin Cancer Res*. 2014;20(22):5697-707.
110. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Cox RA, Song J, Jeschke MG. Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury: a clinical study. *Shock*. 2015;43(3):222-7.
111. Bernhard S, Hug S, Stratmann AEP, Erber M, Vidoni L, Knapp CL, i sur. Interleukin 8 elicits rapid physiological changes in neutrophils that are altered by inflammatory conditions. *J Innate Immun*. 2021;13(4):225-41.
112. Gordh T, Gordh TE, Lindqvist K, Warner DS. Lidocaine: the origin of a modern local anesthetic. *Anesthesiology*. 2010;113:1433-7.

113. Nakhli MS, Kahloul M, Guizani T, Zedini C, Chaouch A, Naija W. Intravenous lidocaine as adjuvant to general anesthesia in renal surgery. *Libyan J Med*. 2018;13:1433418.
114. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: a review. *World J Anesthesiol*. 2015;4(2):17-29.
115. Lee IW, Schraag S. The use of intravenous lidocaine in perioperative medicine: anaesthetic, analgesic and immune-modulatory aspects. *J Clin Med*. 2022;11(12):3543.
116. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R, i sur. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*. 2020;76:238-50.
117. Chu R, Umukoro N, Greer T, Roberts J, Adekoya P, Odonkor CA, i sur. Intravenous lidocaine infusion for the management of early postoperative pain: a comprehensive review of controlled trials. *Psychopharmacol Bull*. 2020;50(4 Suppl 1):216-59.
118. Güler S, Könemann H, Wolfes J, Güner F, Ellermann C, Rath B, i sur. Lidocaine as an anti-arrhythmic drug: are there any indications left? *Clin Transl Sci*. 2023;16(12):2429-37.
119. Grady MV, Mascha E, Sessler DI, Kurz A. The effect of perioperative intravenous lidocaine and ketamine on recovery after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 2012;115(5):1078-84.
120. Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Education*. 2016;16(9):292-8.
121. Chamaraux-Tran TN, Piegeler T. The amide local anesthetic lidocaine in cancer surgery- potential antimetastatic effects and preservation of immune cell function? A narrative review. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:235.
122. Sarakatsianou C, Perivoliotis K, Tzovaras G, Samara AA, Baloyiannis I. Efficacy of intravenous use of lidocaine in postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery: a meta-analysis and meta-regression of RCTs. *In Vivo*. 2021;35(6):3413-21.
123. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology*. 2017;126(4):729-37.

124. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Drugs*. 2018;78(12):1229-46.
125. Kaszyński M, Lewandowska D, Sawicki P, Wojcieszak P, Pałowska-Klimek I. Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):2.
126. Sridhar P, Sistla SC, Ali SM, Karthikeyan VS, Badhe AS, Ananthanarayanan PH. Effect of intravenous lignocaine on perioperative stress response and post-surgical ileus in elective open abdominal surgeries: a double-blind randomized controlled trial. *ANZ J Surg*. 2015;85(6):425-9.
127. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg*. 2009;109(5):1464-9.
128. Song X, Sun Y, Zhang X, Li T, Yang B. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic cholecystectomy- a randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2017;45:8-13.
129. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P, Brandenburger T, Piegeler T, i sur. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123(3):335-49.
130. Lauder GR. A review of intravenous lidocaine infusion therapy for paediatric acute and chronic pain management. U: Maldonado C, urednik. Pain relief - from analgesics to alternative therapies [Internet]. London: IntechOpen; 2017. str. 63-109. Dostupno na adresi: <https://www.intechopen.com/chapters/53881>. Datum pristupa: 19.01.2024.
131. Greenwood E, Nimmo S, Paterson H, Homer N, Foo I. Intravenous lidocaine infusion as a component of multimodal analgesia for colorectal surgery-measurement of plasma levels. *Perioper Med (Lond)*. 2019;8:1.
132. Ventham NT, Kennedy ED, Brady RR, Paterson HM, Speake D, Foo I, i sur. Efficacy of intravenous lidocaine for postoperative analgesia following laparoscopic surgery: a meta-analysis. *World J Surg*. 2015;39(9):2220-34.

133. Cata JP, Ramirez MF, Velasquez JF, Di AI, Popat KU, Gottumukkala V, i sur. Lidocaine stimulates the function of natural killer cells in different experimental settings. *Anticancer Res.* 2017;37(9):4727-32.
134. Soto G, Calero F, Naranjo M. Lidocaine in oncological surgery: the role of blocking in voltage-gated sodium channels. A narrative review. *Braz J Anesthesiol.* 2020;70(5):527-33.
135. Müller SD, Ziegler JSH, Piegeler T. Local anesthetics and recurrence after cancer surgery-what's new? A narrative review. *J Clin Med.* 2021;10(4):719.
136. Mion G. History of anaesthesia: the ketamine story - past, present and future. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(9):571-5.
137. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:612.
138. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. *Forensic Sci Res.* 2017;2(1):2-10.
139. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, i sur. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3):621-60.
140. Muller J, Pentylala S, Dilger J, Pentylala S. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016;6(3):185-92.
141. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin.* 2016;37(7):865-72.
142. Raymond BL, Allen BFS, Freundlich RE, Parrish CG, Jayaram JE, Wanderer JP, i sur. The impact of perioperative ketamine on enhanced recovery after abdominal surgery (IMPAKT ERAS): protocol for a pragmatic, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2023;23(1):227.
143. Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, Roytblat L, Greemberg L, Yardeni IZ, i sur. Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *Br J Anaesth.* 2007;99(4):522-7.

144. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2011;62(1):47-58.
145. Welters ID, Hafer G, Menzebach A, Mühling J, Neuhäuser C, Browning P, i sur. Ketamine inhibits transcription factors activator protein 1 and nuclear factor-kappaB, interleukin-8 production, as well as CD11b and CD16 expression: studies in human leukocytes and leukocytic cell lines. *Anesth Analg.* 2010;110(3):934-41.
146. Schiavone S, Tucci P, Trabace L, Morgese MG. Early celastrol administration prevents ketamine-induced psychotic-like behavioral dysfunctions, oxidative stress and IL-10 reduction in the cerebellum of adult mice. *Molecules.* 2019;24(21):3993.
147. Bove M, Tucci P, Dimonte S, Trabace L, Schiavone S, Morgese MG. Postnatal antioxidant and anti-inflammatory treatments prevent early ketamine-induced cortical dysfunctions in adult mice. *Front Neurosci.* 2020;14:590088.
148. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *Biomed Res Int.* 2015;2015:749837.
149. Moyse DW, Kaye AD, Diaz JH, Qadri MY, Lindsay D, Pyati S. Perioperative ketamine administration for thoracotomy pain. *Pain Physician.* 2017;20(3):173-84.
150. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain Med.* 2015;16(2):383-403.
151. García-Navia JT, Tornero López J, Egea-Guerrero JJ, Vilches Arenas A, Vázquez Gutiérrez T. Effect of a single dose of lidocaine and ketamine on intraoperative opioids requirements in patients undergoing elective gynecological laparotomies under general anesthesia. A randomized, placebo controlled pilot study. *Farm Hosp.* 2016;40(1):44-51.
152. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 2011;58(10):911-23.
153. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, i sur. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg.* 2008;106(6):1856-61.

154. Ishikawa H, Mutoh M, Sato Y, Doyama H, Tajika M, Tanaka S, i sur. Chemoprevention with low-dose aspirin, mesalazine, or both in patients with familial adenomatous polyposis without previous colectomy (J-FAPP Study IV): a multicentre, double-blind, randomised, two-by-two factorial design trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(6):474-81.
155. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):18-35.
156. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014;85(1):49-61.
157. de Witte P, de Witt CA, van de Minkelis JL, Boerma D, Solinger HF, Hack CE, i sur. Inflammatory response and optimisation of perioperative fluid administration during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy surgery. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(2):244-53.
158. Szakmany T, Toth I, Kovacs Z, Leiner T, Mikor A, Koszegi T, i sur. Effects of volumetric vs. pressure-guided fluid therapy on postoperative inflammatory response: a prospective, randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):656-63.
159. Ferraris VA, Ballert EQ, Mahan A. The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome. *Am J Surg.* 2013;205(4):457-65.
160. Nikolac N, Šupak-Smolčić V, Šimundić AM, Čelap I. Croatian society of medical biochemistry and laboratory medicine: national recommendations for venous blood sampling. *Biochem Med.* 2013;23(3):242-54.
161. Montgomery AA, Peters TJ, Little P. Design, analysis and presentation of factorial randomised controlled trials. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:26.
162. Schober P, Vetter TR. Repeated measures designs and analysis of longitudinal data: if at first you do not succeed-try, try again. *Anesth Analg.* 2018;127(2):569-75.
163. VanderWeele TJ, Knol MJ. A tutorial on interaction. *Epidemiol Methods.* 2014;3(1):33-72.
164. Jendoubi A, Naceur IB, Bouzouita A, Trifa M, Ghedira S, Chebil M, i sur. A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Saudi J Anaesth.* 2017;11(2):177-84.

165. Dhir S, Roy D, Hall T, Bureau Y, Yu J, Dhir AK. Relative contributions of intraoperative low dose ketamine, lidocaine and ketamine-lidocaine combination in addition to intrathecal morphine for postoperative analgesia in open liver resection: a prospective, randomized, four-arm, triple blind, placebo-controlled trial. *Open J Anesthesiol.* 2020;10:313-26.
166. Imani F, Bagheri AR, Arvin E, Gatt SP, Sarveazad A. Effects of ketamine and lidocaine infusion on acute pain after elective open abdominal surgery, a randomized, double-blinded study. *Med J Islam Repub Iran.* 2022;36:60.
167. Quirt JS, Nanji S, Wei X, Flemming JA, Booth CM. Is there a sex effect in colon cancer? Disease characteristics, management, and outcomes in routine clinical practice. *Curr Oncol.* 2017;24(1):e15-e23.
168. Almasaudi AS, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC, Edwards CA. The relationship between body mass index, sex, and postoperative outcomes in patients undergoing potentially curative surgery for colorectal cancer. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;30:185-9.
169. Dieleman JM, Peelen LM, Coulson TG, Tran L, Reid CM, Smith JA, i sur. Age and other perioperative risk factors for postoperative systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2017;119(4):637-44.
170. Fialho L, Cunha-E-Silva JA, Santa-Maria AF, Madureira FA, Iglesias AC. Comparative study of systemic early postoperative inflammatory response among elderly and non-elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45(1):e1586.
171. Chung MY, Hong SJ, Lee JY. The influence of obesity on postoperative inflammatory cytokine levels. *J Int Med Res.* 2011;39(6):2370-8.
172. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(9):824-33.
173. Shrotriya S, Walsh D, Nowacki AS, Lorton C, Aktas A, Hullihen B, i sur. Serum C-reactive protein is an important and powerful prognostic biomarker in most adult solid tumors. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202555.
174. Shantha Kumara HMC, Sutton E, Bellini GA, Yan X, Cekic V, Gandhi ND, i sur. Plasma interleukin-8 levels are persistently elevated for 1 month after minimally invasive colorectal resection for colorectal cancer. *Mol Clin Oncol.* 2018;8(3):471-6.



175. Loosen SH, Schulze-Hagen M, Leyh C, Benz F, Vucur M, Kuhl C, i sur. IL-6 and IL-8 serum levels predict tumor response and overall survival after TACE for primary and secondary hepatic malignancies. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1766.
176. Castro I, Carvalho P, Vale N, Monjardino T, Mourão J. Systemic anti-inflammatory effects of intravenous lidocaine in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023;12(11):3772.
177. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, i sur. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth.* 2006;97(5):640-6.
178. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, i sur. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 2007;246(2):192-200.
179. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012;115(4):934-43.
180. Alhayyan A, McSorley S, Roxburgh C, Kearns R, Horgan P, McMillan D. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Open Sci.* 2019;2(1):1-21.
181. D'Alonzo RC, Bennett-Guerrero E, Podgoreanu M, D'Amico TA, Harpole DH, Shaw AD. A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial of the preoperative use of ketamine for reducing inflammation and pain after thoracic surgery. *J Anesth.* 2011;25(5):672-8.
182. Ibrahim TH, Abdelrahman HS, Alharbi MA, Zabani IA, Ismail MF, Kary H. Effect of ketamine on pro- and anti-inflammatory cytokine response in paediatric cardiac surgery: a prospective randomised controlled study. *Indian J Anaesth.* 2017;61(7):549-55.
183. Cho JS, Kim NY, Shim JK, Jun JH, Lee S, Kwak YL. The immunomodulatory effect of ketamine in colorectal cancer surgery: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth.* 2021;68(5):683-92.
184. Bendinger T, Plunkett N. Measurement in pain medicine. *BJA Education.* 2016;16(9):310-5.
185. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, i sur. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD009642.

186. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32(2):160-7.
187. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, i sur. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD012033.
188. Paterson HM, Cotton S, Norrie J, Nimmo S, Foo I, Balfour A, i sur. The ALLEGRO trial: a placebo controlled randomised trial of intravenous lidocaine in accelerating gastrointestinal recovery after colorectal surgery. *Trials*. 2022;23(1):84.
189. Carroll J, Alavi K. Pathogenesis and management of postoperative ileus. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22(1):47-50.
190. Cooke C, Kennedy ED, Foo I, Nimmo S, Speake D, Paterson HM, i sur. Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *Tech Coloproctol*. 2019;23(1):15-24.
191. Chen PC, Lai CH, Fang CJ, Lai PC, Huang YT. Intravenous infusion of lidocaine for bowel function recovery after major colorectal surgery: a critical appraisal through updated meta-analysis, trial sequential analysis, certainty of evidence, and meta-regression. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:759215.
192. Ho MLJ, Kerr SJ, Stevens J. Intravenous lidocaine infusions for 48 hours in open colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(1):57-65.
193. McKay WP, Donais P. Bowel function after bowel surgery: morphine with ketamine or placebo; a randomized controlled trial pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(9):1166-71.
194. Xu Y, He L, Liu S, Zhang C, Ai Y. Intraoperative intravenous low-dose esketamine improves quality of early recovery after laparoscopic radical resection of colorectal cancer: a prospective, randomized controlled trial. *PLoS One*. 2023;18(6):e0286590.
195. Zhang T, Yue Z, Yu L, Li S, Xie Y, Wei J, i sur. S-ketamine promotes postoperative recovery of gastrointestinal function and reduces postoperative pain in gynecological abdominal surgery patients: a randomized controlled trial. *BMC Surg*. 2023;23(1):74.
196. Melnyk MI, Dryn DO, Al Kury LT, Dziuba DO, Zholos AV. Suppression of mI<sub>CAT</sub> in mouse small intestinal myocytes by general anaesthetic ketamine and its recovery by TRPC4 agonist (-)-englerin A. *Front Pharmacol*. 2020;11:594882.
197. Holder-Murray J, Esper SA, Boisen ML, Gealey J, Meister K, Medich DS, i sur. Postoperative nausea and vomiting in patients undergoing colorectal surgery within an

institutional enhanced recovery after surgery protocol: comparison of two prophylactic antiemetic regimens. Korean J Anesthesiol. 2019;72(4):344-50.

**11. ŽIVOTOPIS**

Helena Ostović, dr. med., specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine, uži specijalist intenzivne medicine

Radno mjesto: Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

E-mail: [helenaostovic@gmail.com](mailto:helenaostovic@gmail.com)

Datum i mjesto rođenja: 10. rujna 1983. god., Gospić

**OBRAZOVANJE:**

- 2019. god.: položen specijalistički ispit iz uže specijalizacije intenzivne medicine
- 2016. god. - danas: poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
- 2015. god.: položen specijalistički ispit iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine
- 2011. – 2015. god.: specijalizacija iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine u Kliničkoj bolnici Dubrava, Zagreb
- 2009. god.: položen stručni ispit za samostalni rad
- 2008. – 2009. god.: pripravnički staž u Kliničkom bolničkom centru, Zagreb
- 2002. – 2008. god.: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 1998. – 2002. god.: Opća gimnazija Otočac
- 1990. – 1998. god.: Osnovna škola Ličko Lešće

**RADNO ISKUSTVO**

- 2019. god. - danas: specijalist s užom specijalizacijom na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu u KB Dubrava, Zagreb
- 2015. – 2019. god.: specijalist na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu u KB Dubrava, Zagreb
- 2011. – 2015. god: specijalizant iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine u KB Dubrava, Zagreb
- 2010. – 2011. god.: doktor medicine u Hitnoj medicinskoj pomoći Bjelovar
- 2008. – 2009. god.: liječnik pripravnik u KBC Zagreb

## ČLANSTVO I AKTIVNOSTI U ZNANSTVENIM I STRUKOVNIM UDRUGAMA

- Hrvatsko društvo za intenzivnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora
- Hrvatska liječnička komora

## ZNANSTVENI RADOVI I KONGRESNA PRIOPĆENJA

1. Kokic T, Pavic R, Vuksanic M, Jelica S, Sumanovac A, Banic T, Ostović H, Sklempe Kokic I. Effects of Electromyographic Biofeedback-Assisted Exercise on Functional Recovery and Quality of Life in Patients after Total Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *J Pers Med.* 2023;13(12):1716.
2. Martinović M, Ostović H, Smajo A: „Ketamin - dobar izbor u akutnoj ozljedi mozga“, kongres s međunarodnim sudjelovanjem „Dileme i mitovi intenzivne medicine“, Baranja, 26. - 28. listopada 2023. (usmeno priopćenje)
3. Ostović H, Šimac B, Pražetina M, Bradić N, Peršec J. The Effect of Intravenous Lidocaine, Ketamine, and Lidocaine-Ketamine Combination in Colorectal Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2023. Epub ahead of print.
4. Ostović H, Šimac B, Smajo A, Peršec J. Evaluacija sepsom inducirane koagulopatije u kritično oboljelih bolesnika. *Liječ Vjesn.* 2023;145(Suppl 4):81-7.
5. Ostović H, Šimac B, Peršec J. Primjena lidokaina i ketamina u abdominalnoj kirurgiji. *Liječ Vjesn.* 2022;144(Suppl 3):48-53.
6. Barišin S, Ostović H. Poremećaji elektrolita. U: Šimurina T, Mraović B, ur. *Opća klinička anesteziologija i reanimatologija.* Zadar: Sveučilište u Zadru, Sveučilišna tiskara d.o.o.; 2020. Str. 137–55. (ISBN 978-953-331-283-5).
7. Barišin S, Ostović H, Gospić I, Đuzel V, Barišin A, Grubješić I, i sur. Hemodinamski monitoring: od invazivnog nadzora do personaliziranog pristupa. *Liječ Vjesn.* 2020;142(5-6):148-54.
8. Ostović H, Peršec J. Tromboprofilaksa neurokirurških bolesnika. *Knjiga sažetaka: 25. simpozij intenzivne medicine, Poreč 2019, str. 46.*
9. Barišin S, Unić D, Ostović H, Župčić M, Božin T, Đuzel V, i sur. Short- and long-term outcome of patients aged 65 and over after cardiac surgery. *Signa Vitae.* 2019;15(1):70-4.
10. Barišin S, Ostović H, Pražetina M, Sojčić N, Gospić I, Bradić N. Electrical impedance tomography as ventilation monitoring in ICU patients. *Signa Vitae.* 2018;14(Suppl 1):21-3.

## OSTALO

- Aktivno i pasivno sudjelovanje na međunarodnim i domaćim kongresima, konferencijama, simpozijima i radionicama
- Sudjelovanje u eksplantacijskom timu KB Dubrava koje vodi Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske
- 2016. god.: Certifikat tečaja „3rd Intermediate Training Course In Transplant Procurement Management“
- 2016. god.: ECDL osnovna diploma Hrvatskog informatičkog zbora (7 položenih ispita)
- 2016. god.: Diploma iz poslijediplomskog tečaja I. kategorije za izvođenje temeljnih tehnika ultrazvukom vođene regionalne anestezije
- 2012. god.: Certifikat Europskog vijeća za reanimatologiju iz naprednih postupaka oživljavanja „ALS Provider Course“
- 2009. god.: položen VII. stupanj njemačkog jezika (stupanj B1+ prema zajedničkom europskom referentnom okviru) u Centru za strane jezike Filozofskog fakulteta u Zagrebu